(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119317629 A
(43)申请公布日 2025.01.14

(21)申请号 202380044742.1

(22)申请日 2023.06.08

(30)优先权数据
63/351,134 2022.06.10 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.12.03

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2023/068133 2023.06.08

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/240189 EN 2023.12.14

(71)申请人 百时美施贵宝公司
地址 美国新泽西州

(72)发明人 M·L·康达克斯 R·L·西维洛
J·J·布朗森 B·E·芬克

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴

(51)Int.Cl.
C07D 471/04(2006.01)
C07D 519/00(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61K 31/519(2006.01)

权利要求书9页 说明书46页

(54)发明名称

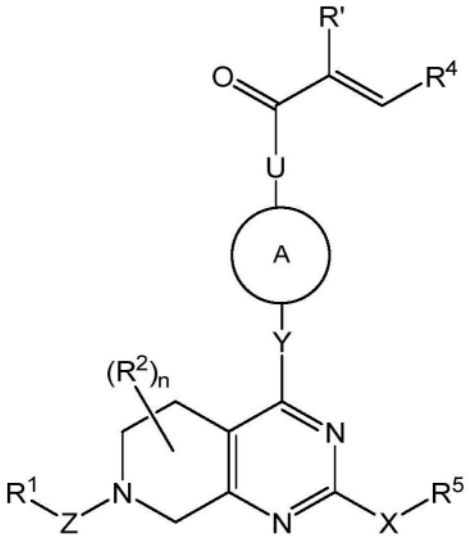
作为KRAS抑制剂的四氢吡啶并3,4-D嘧啶衍生物

(57)摘要

本披露提供了KRAS抑制剂。还提供了使用化合物治疗癌症的方法。

CN 119317629 A

1.一种具有式(I)的化合物：



(I)；

或其药学上可接受的盐,其中：

U是键或NH；

n是0、1、或2；

Z是键、C(O)、或CR^eR^f,其中R^e和R^f独立地是氢或C_1-C_3烷基；

R^1是芳基或杂芳基,其中该芳基和该杂芳基任选地被一、二、三、四、或五个独立地选自以下的取代基取代:C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷基、C_2-C_4烯基、C_2-C_4炔基、氨基、氨基C_1-C_3烷基、氰基、C_3-C_4环烷基、卤素、卤代C_1-C_3烷基、羟基和羟基C_1-C_3烷基；

每个R^2独立地选自C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷基、氰基、卤素、卤代C_1-C_3烷基、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_1-C_3烷基)、-C(O)N(C_1-C_3烷基)$_2$、羟基和氧代基；

Y是键、O、$NR^g(CR^eR^f)_m$、NR^f、或CR^eR^f,其中m是1、2、或3,并且其中R^e、R^f和R^g独立地是氢或C_1-C_3烷基；

A是任选地含有一或两个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的四元至十元含氮单环或双环桥接、稠合、或螺环饱和、不饱和、或部分不饱和环体系,其中该环体系任选地被一、二、或三个独立地选自以下的基团取代:C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷氧基烷基、C_1-C_3烷基、氰基、卤素、卤代C_1-C_3烷基、氨基、氨基C_1-C_3烷基、羟基、羟基C_1-C_3烷基和氧代基；

R'是卤素；

R^4是任选地含有一、二、或三个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的五元或六元芳香族环;其中该环任选地被一、二、或三个独立地选自以下的取代基取代:C_2-C_4烯基、C_1-C_3烷基、氰基、氰基C_1-C_3烷基、卤素、卤代C_1-C_3烷氧基、卤代C_1-C_3烷基、硝基和氧代基；

X是O或NR^{16},其中R^{16}是氢或C_1-C_3烷基；

R^5选自氢、C_1-C_6烷氧基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基、芳基、芳基C_1-C_6烷基、羧基C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、C_3-C_6环烷基C_1-C_6烷基、二(C_1-C_3烷基)氨基C_2-C_6烷基、卤代C_1-C_6烷基、杂芳基、杂芳基C_1-C_6烷基、杂环基、杂环基C_1-C_6烷基、羟基C_1-C_6烷基、NR^aR^b-C(O)-C_1-C_6烷基)、$NR^aR^bC_1$-C_6烷基,其中该芳基、该芳基C_1-C_6烷基的芳基部分、该C_3-C_6环烷基、该C_3-C_6环烷基C_1-C_6烷基的环烷基部分、该杂芳基、该杂芳基C_1-C_6烷基的杂芳基部分、该杂环基、该杂环基C_1-C_6烷基的

杂环基部分任选地被一、二、三、或四个独立地选自以下的基团取代:C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷基、(C_1-C_6烷基)氨基、(C_1-C_6烷基)氨基C_1-C_3烷基、氨基、氨基C_1-C_3烷基、羧基、氰基、二(C_1-C_6烷基)氨基、二(C_1-C_6烷基)氨基C_1-C_3烷基、卤素、卤代C_1-C_3烷氧基、卤代C_1-C_3烷基、杂环基、杂环基C_1-C_3烷基、羟基、羟基C_1-C_3烷基、硝基和氧代基;其中该杂环基和该杂环基C_1-C_3烷基的杂环基部分进一步任选地被一、二、或三个独立地选自C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷基、卤素和卤代C_1-C_3烷基的基团取代;或者

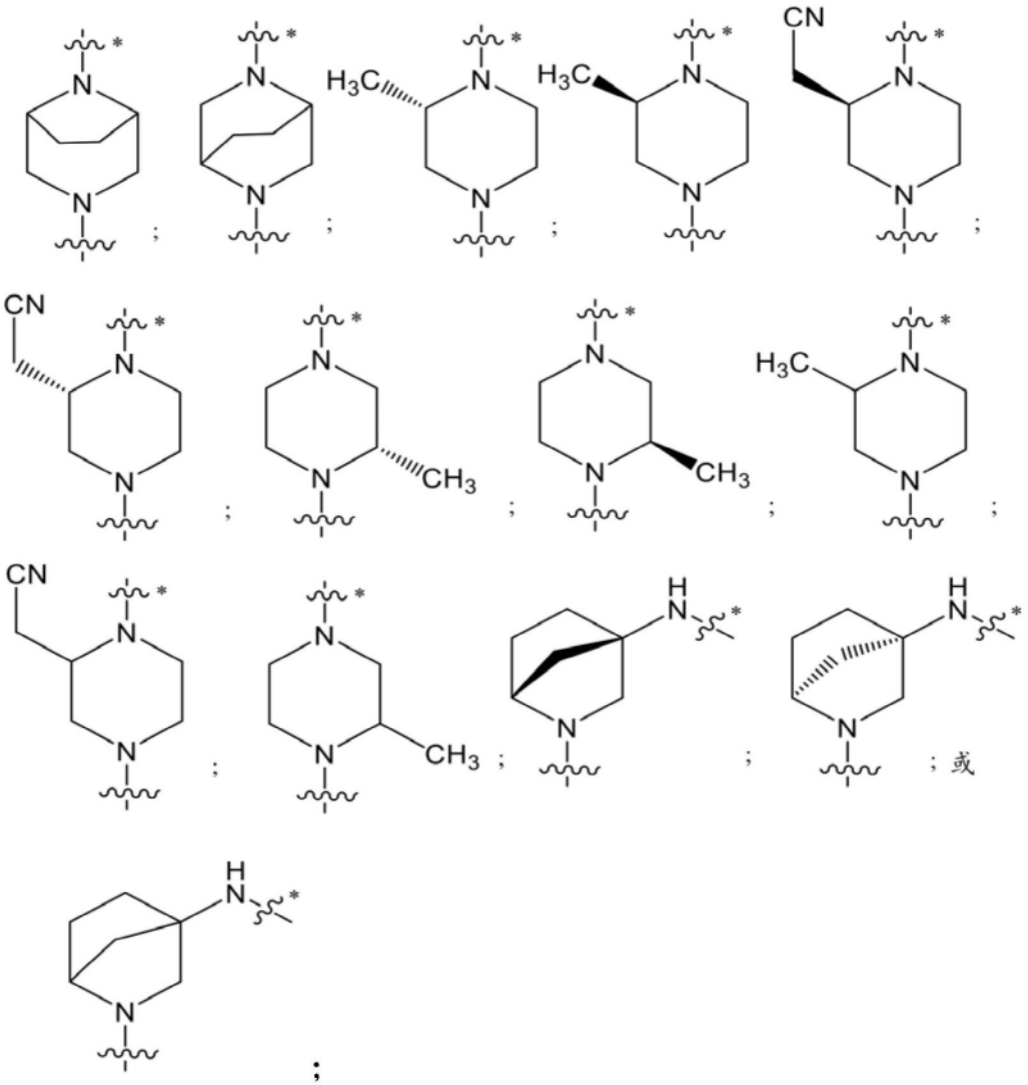
R^5和R^{16}与它们所附接的氮原子一起形成任选地被一、二、三、四、或五个独立地选自以下的基团取代的杂环基团:一、二、三、或四个独立地选自C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷氧基烷基、C_1-C_3烷基、氨基、氨基C_1-C_3烷基、羟基和羟基C_1-C_3烷基的基团;并且

R^a和R^b之一选自氢和C_1-C_3烷基,并且另一个选自氢、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基羰基、C_1-C_3烷基羰基、芳基C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基和C_3-C_6环烷基C_1-C_6烷基。

2.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,Y是键。

3.如权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,A是任选地含有一或两个氮原子的四元至九元单环或双环桥接或稠合饱和环体系。

4.如权利要求1至3中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,A-U是

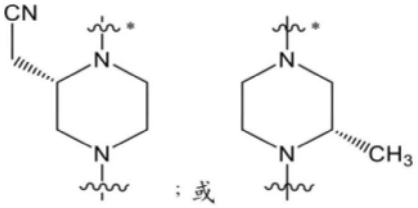


其中

*表示与羰基基团的附接点;并且

表示与Y的附接点。

5.如权利要求1至4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,A-U是



其中

;

*表示与羰基基团的附接点;并且

表示与Y的附接点。

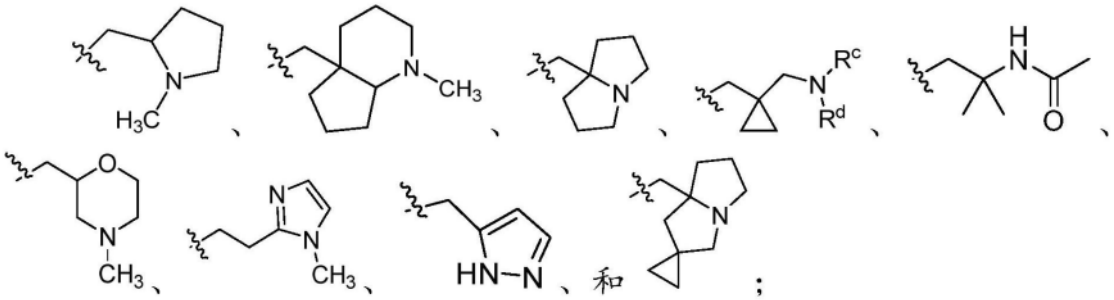
6.如权利要求1至5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,n是0。

7.如权利要求1至6中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,R^4选自咪唑基、异噻唑基、异噁唑基、噁唑基、苯基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、噻唑基和三唑基,其中每个环任选地被一、二、或三个独立地选自以下的基团取代:C_2-C_4烯基、C_1-C_3烷基、卤素、卤代C_1-C_3烷氧基、卤代C_1-C_3烷基、硝基和氧代基。

8.如权利要求1至7中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,R^4选自咪唑基、异噻唑基、异噁唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基和三唑基,其中每个环任选地被甲基或卤素取代。

9.如权利要求1至8中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,X是O。

10.如权利要求1至9中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,R^5选自:

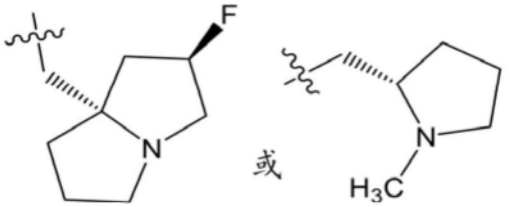


;

其中每个环任选地被1、2、或3个独立地选自以下的基团取代:C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷氧基C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷基、苄基、卤素、卤代C_1-C_3烷基、羟基、羟基C_1-C_3烷基和氧代基。

11.如权利要求1至10中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,R^5是-(C_1-C_3烷基)-R^6,其中R^6是三元至五元单环体系、八元或九元双环稠合饱和环体系、或十元三环饱和环体系,其中每个环体系任选地含有一个氮原子,并且其中每个环体系任选地被一或两个独立地选自C_1-C_3烷基、卤素和(4元至6元杂环基)C_1-C_3烷基的基团取代;其中该(4元至6元杂环基)C_1-C_3烷基的杂环基部分进一步任选地被卤素基团取代。

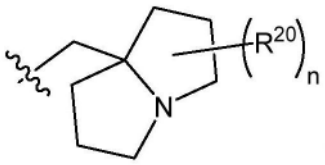
12.如权利要求1至11中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,R^5是



;

并且～～表示与X的附接点。

13.如权利要求1至12中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,R^5是



;

其中n是0、1、或2;

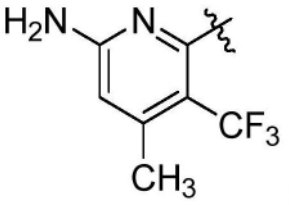
每个R^{20}是卤素;并且

～～表示与X的附接点。

14.如权利要求1至13中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,Z是键。

15.如权利要求1至14中任一项所述的化合物,其中,R^1是含有一、二、或三个氮原子的单环杂芳基环,其中该环任选地被一、二、三、四、或五个独立地选自以下的取代基取代:C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷基、C_2-C_4烯基、C_2-C_4炔基、氨基、氨基C_1-C_3烷基、氰基、C_3-C_4环烷基、卤素、卤代C_1-C_3烷基、羟基和羟基C_1-C_3烷基。

16.如权利要求1至15中任一项所述的化合物,其中,R^1是



;

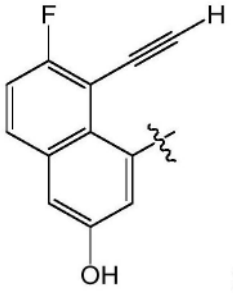
其中～～指示与母体分子部分的附接点。

17.如权利要求1至14中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,R^1是任选地被一、二、三、四、或五个独立地选自以下的取代基取代的C_6-C_{10}芳基:C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷基、C_2-C_4烯基、C_2-C_4炔基、氨基、氨基C_1-C_3烷基、氰基、C_3-C_4环烷基、卤素、卤代C_1-C_3烷基、羟基和羟基C_1-C_3烷基。

18.如权利要求1至14和17中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,R^1是被一、二、三、四、或五个独立地选自C_1-C_3烷基、C_2-C_4炔基、卤素和羟基的取代基取代的萘基。

19.如权利要求1至14、17和18中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,R^1是萘基,其中该萘基被一、二、或三个独立地选自C_2-C_4炔基、卤素和羟基的基团取代。

20.如权利要求1至14和17至19中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,R^1是



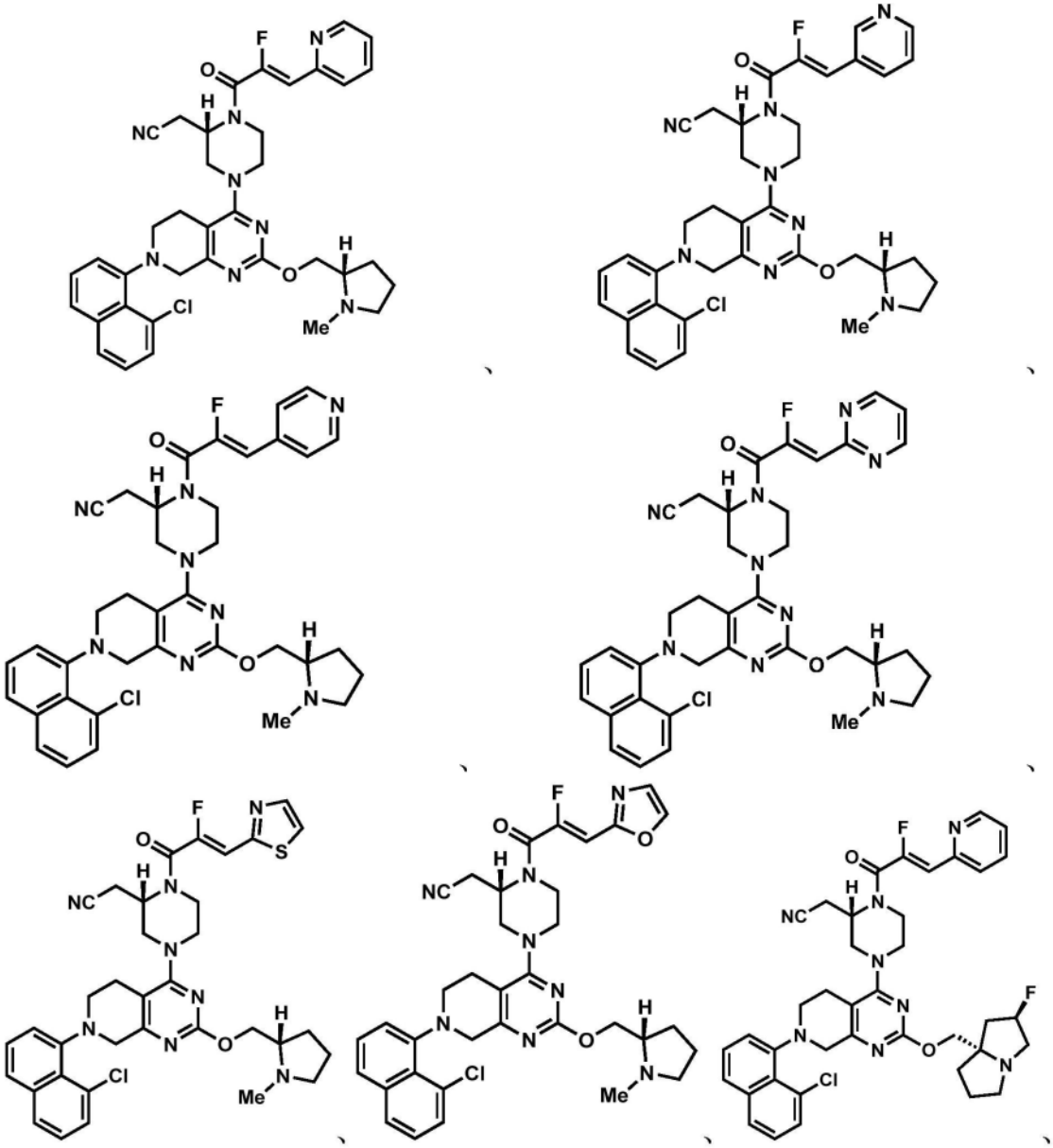
;

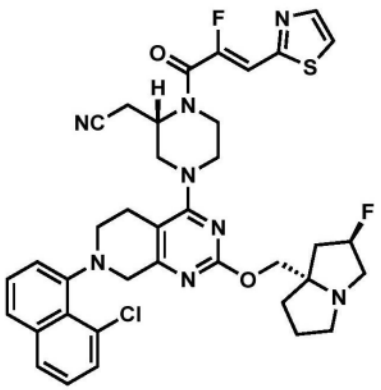
其中 指示与母体分子部分的附接点。

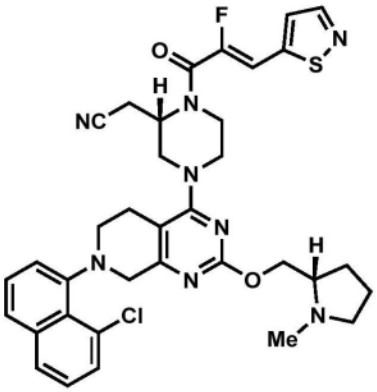
21.如权利要求1至20中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,R’是氟。

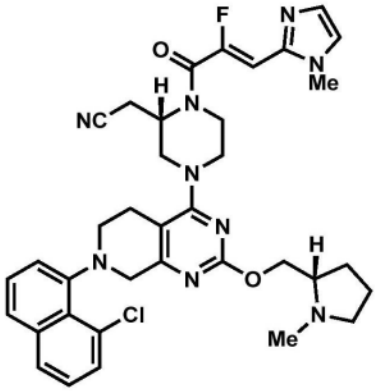
22.如权利要求1至20中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,R’是氯。

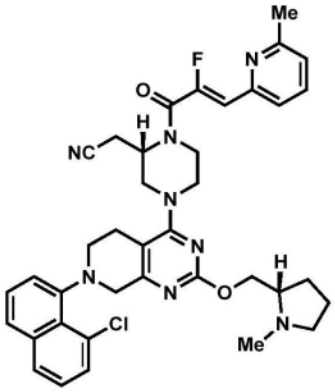
23.一种化合物,其选自

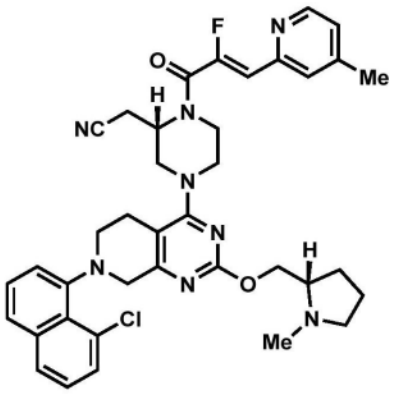


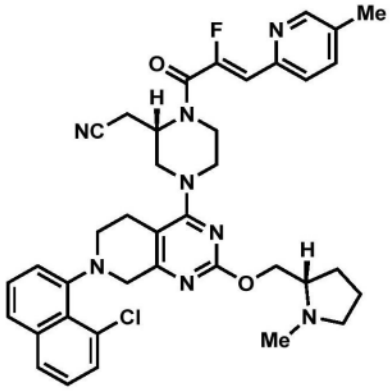


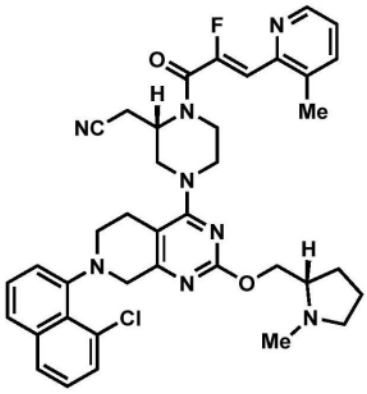


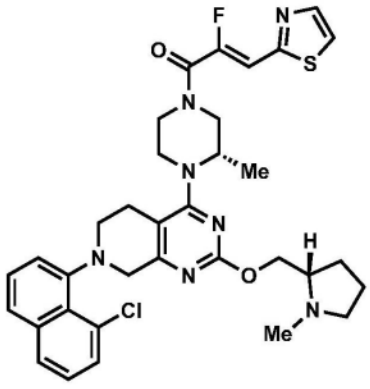


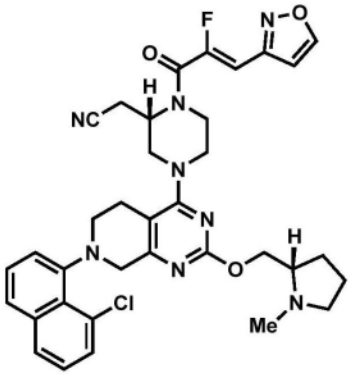
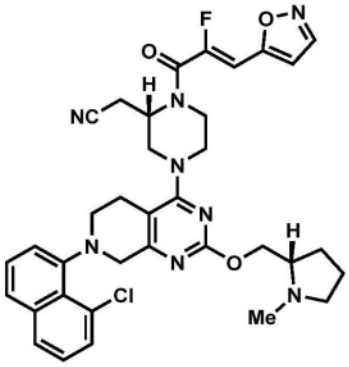
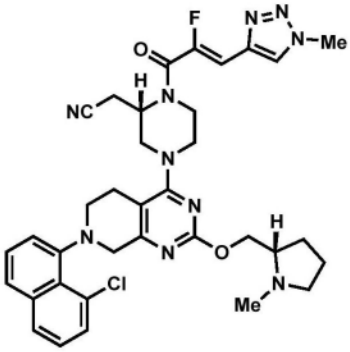











、

、和

；

或其药学上可接受的盐。

24.一种化合物,其选自：

2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈；

2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-3-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈；

2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-4-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈；

2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈；

2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈；

2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(噁唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈；

2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈；

2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈；

2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1-(2-氟-3-(异噻唑-5-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈；

2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢

吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(6-甲基吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(4-甲基吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(5-甲基吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(3-甲基吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

(Z)-1-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(异噁唑-3-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(异噁唑-5-基)哌嗪-2-基)乙腈;以及

2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)哌嗪-2-基)乙腈

或其药学上可接受的盐。

25.一种药物组合物,其包含如权利要求1至24中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。

26.一种口服剂型,其包含如权利要求1至24中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。

27.一种治疗有需要的受试者的表达KRAS G12C、G12D和/或G12V突变的癌症的方法,该方法包括向该受试者施用如权利要求1至24中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

28.一种治疗有需要的受试者的表达KRAS G12C突变的癌症的方法,该方法包括向该受试者施用如权利要求1至24中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

29.一种用于治疗有需要的受试者的对KRAS G12C抑制敏感的癌症的方法,该方法包括向该受试者施用如权利要求1至24中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

30.一种用于治疗有需要的受试者的癌症的方法,该方法包括向该受试者施用如权利要求1至24中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,该癌症是肺癌、结直肠癌、胰腺癌、乳腺癌、膀胱癌、宫颈癌、卵巢癌、胃癌或子宫癌。

31.一种用于治疗有需要的受试者的癌症的方法,该方法包括向该受试者施用如权利

要求1至24中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,该癌症是非小细胞肺癌。

作为KRAS抑制剂的四氢吡啶并3,4-D嘧啶衍生物

相关申请的交叉引用

[0001] 本申请要求于2022年6月10日提交的美国临时申请号63/351,134的优先权权益，将其通过引用以其全文并入本文。

技术领域

[0002] 本披露提供了KRAS抑制剂。还提供了使用这些抑制剂治疗癌症的方法。

背景技术

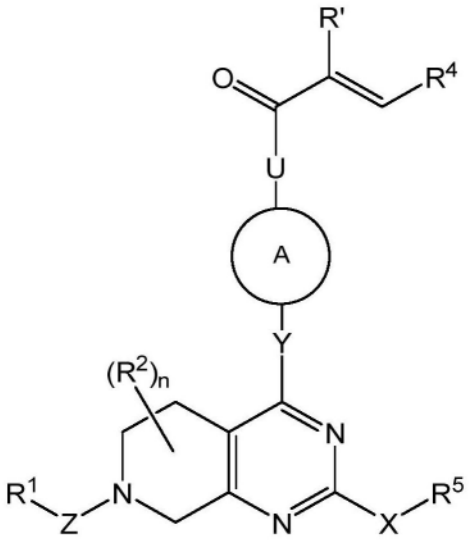
[0003] KRAS致癌基因是参与许多细胞信号传导过程的GTP酶的RAS家族的成员。KRAS突变是存在于所有肿瘤的最高达30％(包括多达90％的胰腺癌)中的功能获得性突变。KRAS充当在失活(GDP结合或$G12C^{(OFF)}$)与活性(GTP结合或$G12C^{(ON)}$)状态之间循环的分子开关以将从多种酪氨酸激酶接收的上游细胞信号转换至下游效应物,以调节多种过程,包括细胞增殖。导致KRAS一级氨基酸序列的密码子12和13处错义突变的单核苷酸取代占肺腺癌中KRAS驱动突变的大约40％,其中G12C颠换是最常见的激活突变。KRAS G12C突变发生在约13％的肺腺癌和约3％的结直肠腺癌中,并且也存在于乳腺癌、膀胱癌、宫颈癌、卵巢癌、胰腺癌和子宫癌中。

[0004] 尽管靶向KRAS的几次努力都没有成功,但抑制KRAS活性的化合物,包括破坏效应物如鸟嘌呤核苷酸交换因子和靶向KRAS G12C的那些,是高度期望的。显然,仍然存在开发KRAS抑制剂、特别是激活KRAS突变体(如KRAS G12C)的抑制剂的持续兴趣和努力。

发明内容

[0005] 本披露部分地基于以下发现,即与其他KRAS G12C抑制剂不同,本披露的化合物靶向KRAS G12C蛋白的活性KRAS $G12C^{(ON)}$形式。通过抑制KRAS,G12C的$G12C^{ON}$形式,预期所要求保护的化合物将降低癌症对KRAS G12C抑制的抗性和/或在临床上示出增加的效力。在不受理论束缚的情况下,对KRAS G12C的$G12C^{ON}$形式的抑制可能是由于式(I)中四氢吡啶并嘧啶环的4位处的取代基所致。

[0006] 在第一方面,本披露提供了一种具有式(I)的化合物：



(I);

或其药学上可接受的盐,其中:

[0007] U是键或NH;

[0008] n是0、1、或2;

[0009] Z是键、C(O)、或CR^eR^f,其中R^e和R^f独立地是氢或C_1-C_3烷基;

[0010] R^1是芳基或杂芳基,其中该芳基和该杂芳基任选地被一、二、三、四、或五个独立地选自以下的取代基取代:C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷基、C_2-C_4烯基、C_2-C_4炔基、氨基、氨基C_1-C_3烷基、氰基、C_3-C_4环烷基、卤素、卤代C_1-C_3烷基、羟基和羟基C_1-C_3烷基;

[0011] 每个R^2独立地选自C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷基、氰基、卤素、卤代C_1-C_3烷基、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_1-C_3烷基)、-C(O)N(C_1-C_3烷基)$_2$、羟基和氧代基;

[0012] Y是键、O、$NR^g(CR^eR^f)_m$、NR^f、或CR^eR^f,其中m是1、2、或3,并且其中R^e、R^f和R^g独立地是氢或C_1-C_3烷基;

[0013] A是任选地含有一或两个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的四元至十元含氮单环或双环桥接、稠合、或螺环饱和、不饱和、或部分不饱和环体系,其中该环体系任选地被一、二、或三个独立地选自以下的基团取代:C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷氧基烷基、C_1-C_3烷基、氰基、卤素、卤代C_1-C_3烷基、氨基、氨基C_1-C_3烷基、羟基、羟基C_1-C_3烷基和氧代基;

[0014] R'是卤素;

[0015] R^4是任选地含有一、二、或三个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的五元或六元芳香族环;其中该环任选地被一、二、或三个独立地选自以下的取代基取代:C_2-C_4烯基、C_1-C_3烷基、氰基、氰基C_1-C_3烷基、卤素、卤代C_1-C_3烷氧基、卤代C_1-C_3烷基、硝基和氧代基;

[0016] X是O或NR^{16},其中R^{16}是氢或C_1-C_3烷基;

[0017] R^5选自氢、C_1-C_6烷氧基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基、芳基、芳基C_1-C_6烷基、羧基C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、C_3-C_6环烷基C_1-C_6烷基、二(C_1-C_3烷基)氨基C_2-C_6烷基、卤代C_1-C_6烷基、杂芳基、杂芳基C_1-C_6烷基、杂环基、杂环基C_1-C_6烷基、羟基C_1-C_6烷基、NR^aR^b-C(O)-C_1-C_6烷基)、$NR^aR^bC_1$-C_6烷基,其中该芳基、该芳基C_1-C_6烷基的芳基部分、该C_3-C_6环烷基、该C_3-C_6环烷基C_1-C_6烷基的环烷基部分、该杂芳基、该杂芳基C_1-C_6烷基的杂芳基部分、该杂环基、该杂环基C_1-C_6烷基的杂环基部分任选地被一、二、三、或四个独立地选自以下的基团取代:C_1-C_3烷氧

基、C_1-C_3烷基、(C_1-C_6烷基)氨基、(C_1-C_6烷基)氨基C_1-C_3烷基、氨基、氨基C_1-C_3烷基、羧基、氰基、二(C_1-C_6烷基)氨基、二(C_1-C_6烷基)氨基C_1-C_3烷基、卤素、卤代C_1-C_3烷氧基、卤代C_1-C_3烷基、杂环基、杂环基C_1-C_3烷基、羟基、羟基C_1-C_3烷基、硝基和氧代基;其中该杂环基和该杂环基C_1-C_3烷基的杂环基部分进一步任选地被一、二、或三个独立地选自C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷基、卤素和卤代C_1-C_3烷基的基团取代;或者

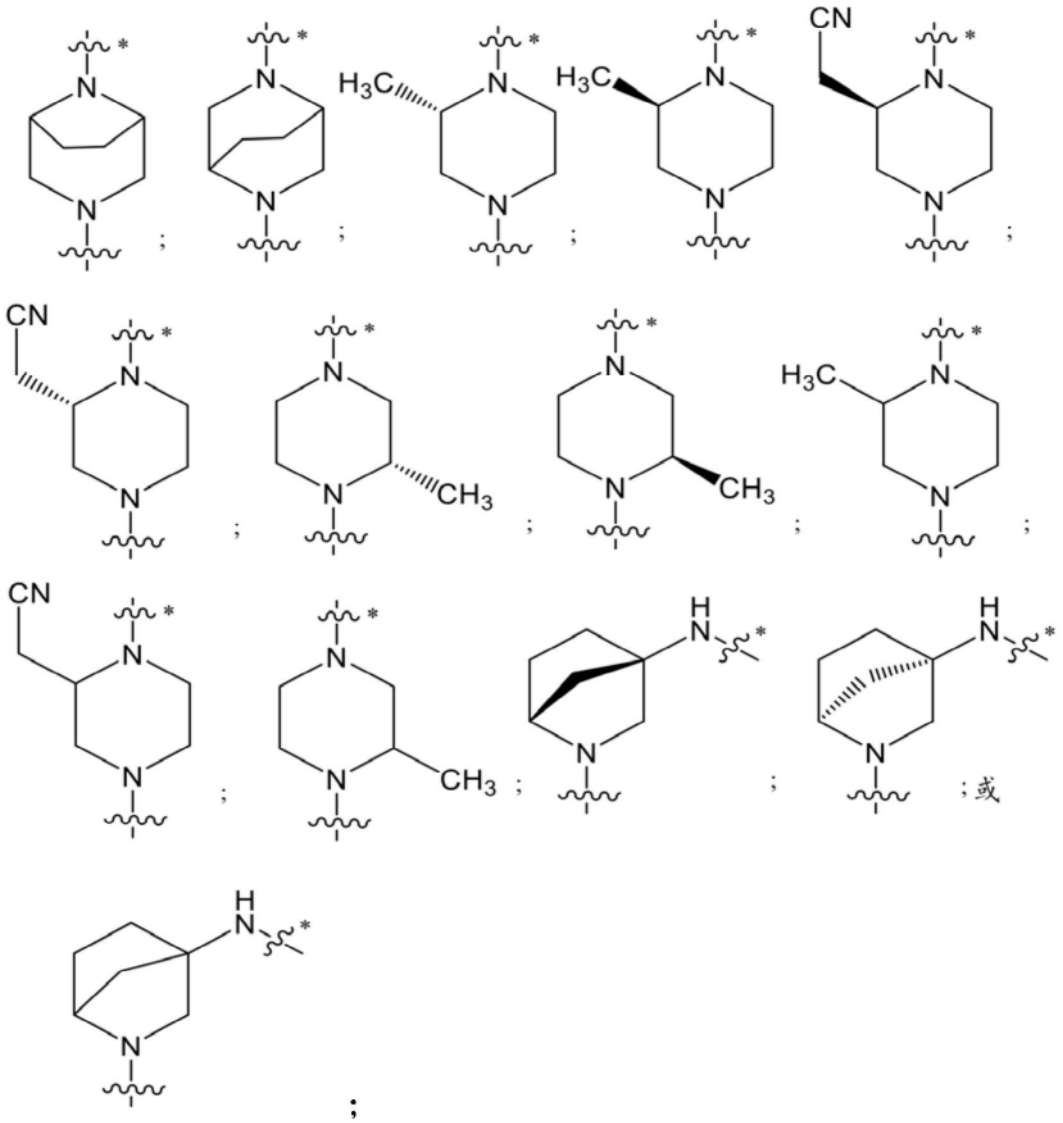
[0018] R^5和R^{16}与它们所附接的氮原子一起形成任选地被一、二、三、四、或五个独立地选自以下的基团取代的杂环基团:一、二、三、或四个独立地选自C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷氧基烷基、C_1-C_3烷基、氨基、氨基C_1-C_3烷基、羟基和羟基C_1-C_3烷基的基团;并且

[0019] R^a和R^b之一选自氢和C_1-C_3烷基,并且另一个选自氢、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基羰基、C_1-C_3烷基羰基、芳基C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基和C_3-C_6环烷基C_1-C_6烷基。

[0020] 在一些方面,Y是键。

[0021] 在一些方面,A是任选地含有一或两个氮原子的四元至九元单环或双环桥接或稠合饱和环体系。

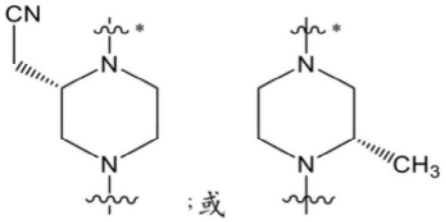
[0022] 在一些方面,A-U是



其中

[0023] ～*表示与羰基基团的附接点;并且

[0024] ～表示与Y的附接点。

[0025] 在一些方面,A-U是  其中

[0026] ～*表示与羰基基团的附接点;并且

[0027] ～表示与Y的附接点。

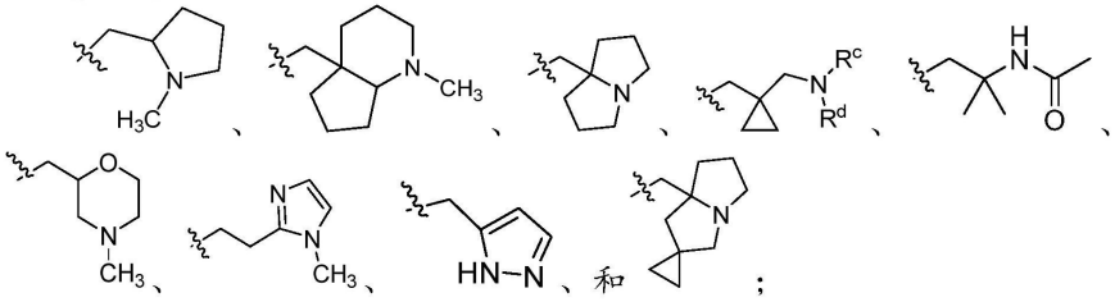
[0028] 在一些方面,n是0。

[0029] 在一些方面,R^4选自咪唑基、异噻唑基、异噁唑基、噁唑基、苯基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、噻唑基和三唑基,其中每个环任选地被一、二、或三个独立地选自以下的基团取代:C_2-C_4烯基、C_1-C_3烷基、卤素、卤代C_1-C_3烷氧基、卤代C_1-C_3烷基、硝基和氧代基。

[0030] 在一些方面,R^4选自咪唑基、异噻唑基、异噁唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基和三唑基,其中每个环任选地被甲基或卤素取代。

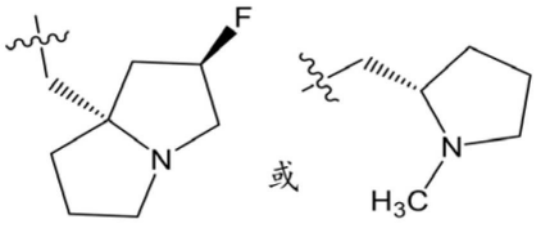
[0031] 在一些方面,X是O。

[0032] 在一些方面,R^5选自:

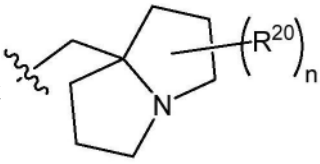


其中每个环任选地被1、2、或3个独立地选自以下的基团取代:C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷氧基C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷基、苄基、卤素、卤代C_1-C_3烷基、羟基、羟基C_1-C_3烷基和氧代基。

[0033] 在一些方面,R^5是-(C_1-C_3烷基)-R^6,其中R^6是三元至五元单环体系、八元或九元双环稠合饱和环体系、或十元三环饱和环体系,其中每个环体系任选地含有一个氮原子,并且其中每个环体系任选地被一或两个独立地选自C_1-C_3烷基、卤素和(4元至6元杂环基)C_1-C_3烷基的基团取代;其中该(4元至6元杂环基)C_1-C_3烷基的杂环基部分进一步任选地被卤素基团取代。

[0034] 在一些方面,R^5是  ;

其中～表示与X的附接点。

[0035] 在一些方面,R^5是其中

;

[0036] n是0、1、或2;

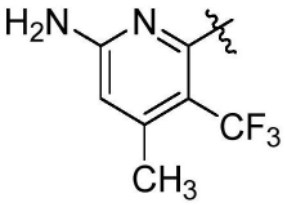
[0037] 每个R^{20}是卤素;并且

[0038] 表示与X的附接点。

[0039] 在一些方面,Z是键。

[0040] 在一些方面,R^1是含有一、二、或三个氮原子的单环杂芳基环,其中该环任选地被一、二、三、四、或五个独立地选自以下的取代基取代:C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷基、C_2-C_4烯基、C_2-C_4炔基、氨基、氨基C_1-C_3烷基、氰基、C_3-C_4环烷基、卤素、卤代C_1-C_3烷基、羟基和羟基C_1-C_3烷基。

[0041] 在一些方面,R^1是



;

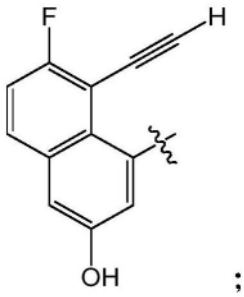
其中 指示与母体分子部分的附接点。

[0042] 在一些方面,R^1是任选地被一、二、三、四、或五个独立地选自以下的取代基取代的C_6-C_{10}芳基:C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷基、C_2-C_4烯基、C_2-C_4炔基、氨基、氨基C_1-C_3烷基、氰基、C_3-C_4环烷基、卤素、卤代C_1-C_3烷基、羟基和羟基C_1-C_3烷基。

[0043] 在一些方面,R^1是被一、二、三、四、或五个独立地选自C_1-C_3烷基、C_2-C_4炔基、卤素和羟基的取代基取代的萘基。

[0044] 在一些方面,R^1是萘基,其中该萘基被一、二、或三个独立地选自C_2-C_4炔基、卤素和羟基的基团取代。

[0045] 在一些方面,R^1是



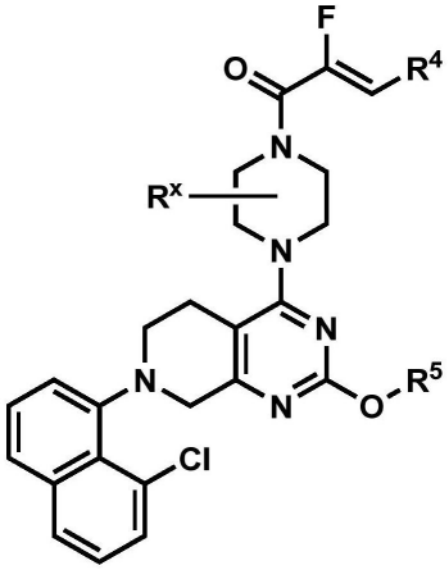
;

其中 指示与母体分子部分的附接点。

[0046] 在一些方面,R'是氟。

[0047] 在一些方面,R'是氯。

[0048] 在一些方面,本披露提供了一种具有式(Ia)的化合物:

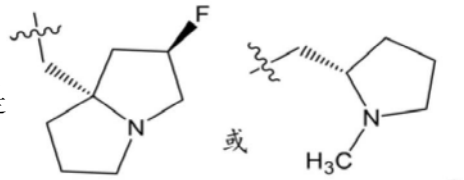


(Ia)；

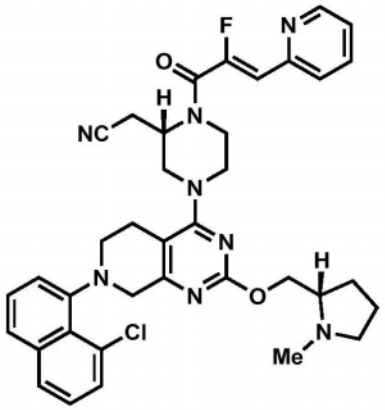
或其药学上可接受的盐，其中：

R^x选自-CH_2CN和甲基；

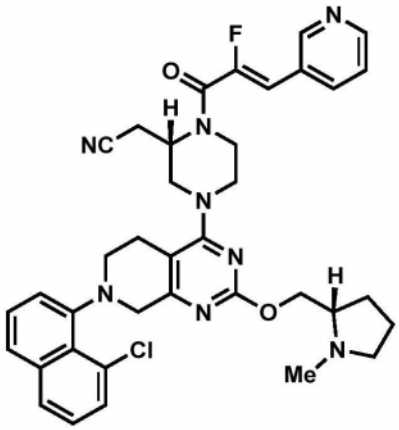
R^4选自咪唑基、异噻唑基、异噁唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基和三唑基，其中每个环任选地被甲基或卤素取代；并且

R^5是  。

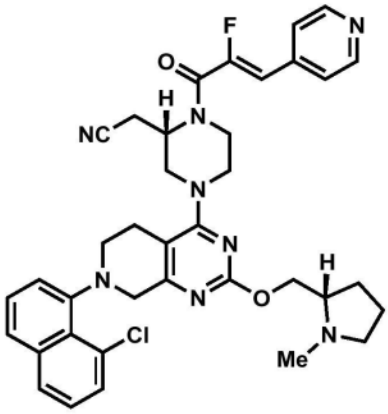
[0049] 在一些方面，本披露提供了一种化合物，其选自

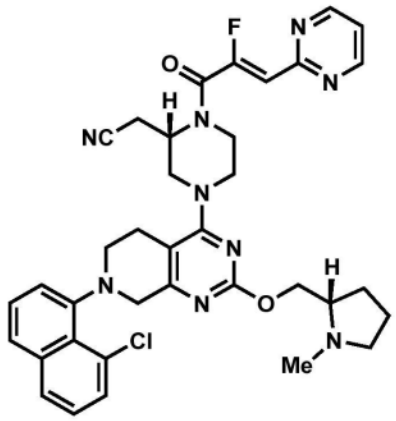


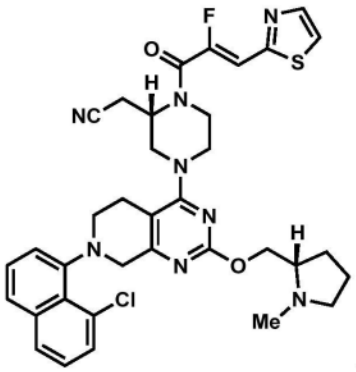
、

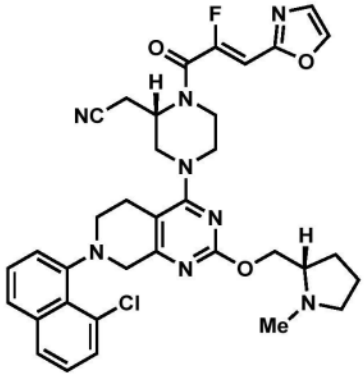


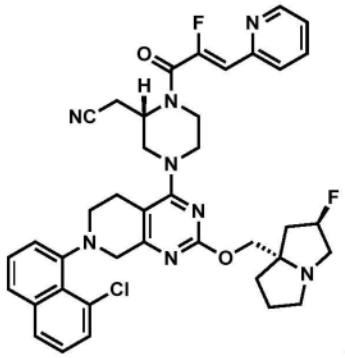
、

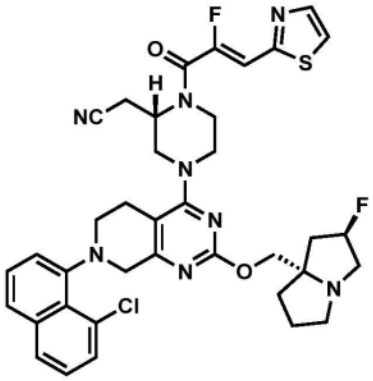


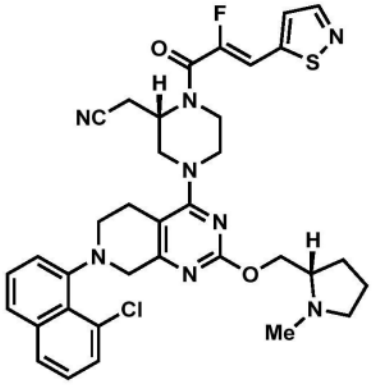


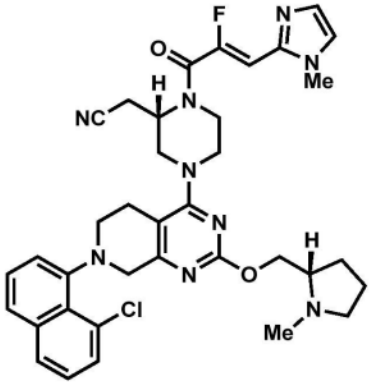


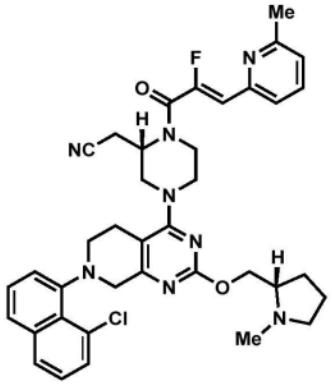


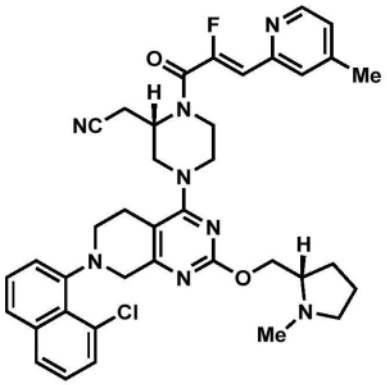
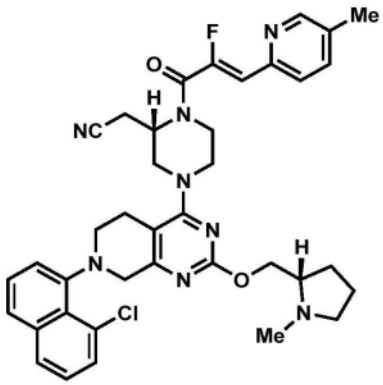
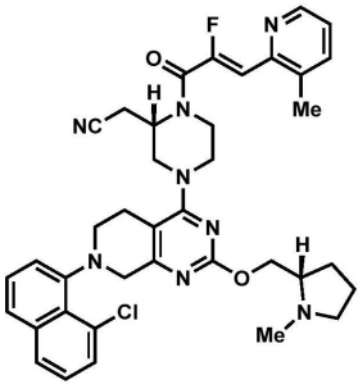
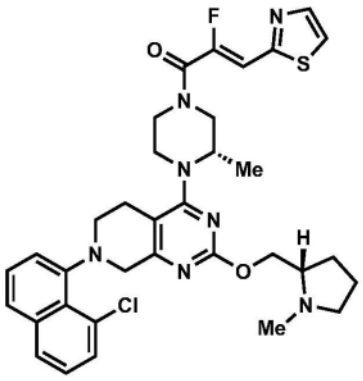
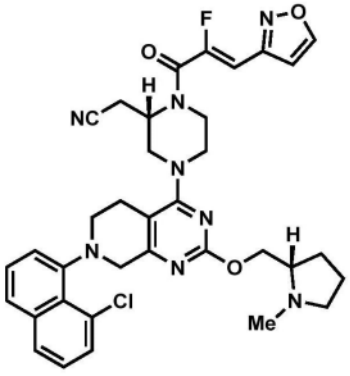
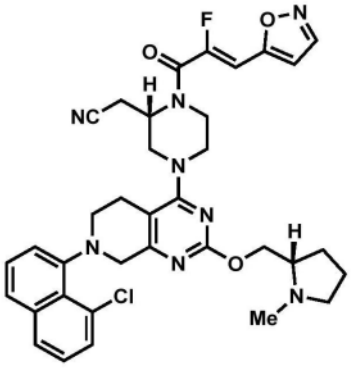
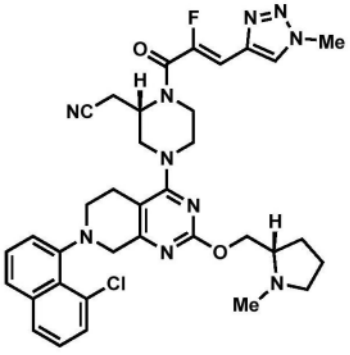











、

、

、

、

、

、和

;

或其药学上可接受的盐。

[0050] 在一些方面,本披露提供了一种化合物,其选自:2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-3-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-

四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-4-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(噁唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1-(2-氟-3-(异噻唑-5-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(6-甲基吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(4-甲基吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(5-甲基吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(3-甲基吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

(Z)-1-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(异噁唑-3-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(异噁唑-5-基)哌嗪-2-基)乙腈;以及

2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-

四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)哌嗪-2-基)乙腈;

或其药学上可接受的盐。

[0051] 在一些方面,本披露提供了前述方面中任一项所述的化合物的阻转异构体。在某些方面,化合物是如本文所述的稳定的阻转异构体。

[0052] 在一些方面,本披露提供了一种药物组合物,其包含前述方面中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0053] 在一些方面,本披露提供了一种口服剂型,其包含前述方面中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0054] 在一些方面,本披露提供了一种治疗有需要的受试者的表达KRAS G12C、G12D和/或G12V突变的癌症的方法,该方法包括向受试者施用前述方面中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0055] 在一些方面,本披露提供了一种治疗有需要的受试者的表达KRAS G12C突变的癌症的方法,该方法包括向受试者施用前述方面中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0056] 在一些方面,本披露提供了一种用于治疗有需要的受试者的对KRAS G12C抑制敏感的癌症的方法,该方法包括向受试者施用前述方面中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0057] 在一些方面,本披露提供了一种用于治疗有需要的受试者的癌症的方法,该方法包括向受试者施用前述方面中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中该癌症是肺癌、结直肠癌、胰腺癌、乳腺癌、膀胱癌、宫颈癌、卵巢癌、胃癌或子宫癌。

[0058] 在一些方面,本披露提供了一种用于治疗有需要的受试者的癌症的方法,该方法包括向受试者施用前述方面中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中该癌症是非小细胞肺癌。

[0059] 在该方法的一些方面,化合物是前述方面中任一项所述的化合物的阻转异构体。在某些方面,化合物是如本文所述的稳定的阻转异构体。

[0060] 在另一方面,本披露提供了一种用于抑制细胞中的KRAS G12C活性的方法,该方法包括使细胞与治疗有效量的如本文所述的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、或其药物组合物接触。在一个方面,接触是体外的。在一个方面,接触是体内的。

[0061] 在一些方面,本披露提供了一种体外或体内抑制细胞增殖的方法,该方法包括使细胞与治疗有效量的如本文所述的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、或其药物组合物接触。

[0062] 在另一方面,本披露提供了一种具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于抑制KRAS G12C。

[0063] 在另一方面,本披露提供了一种如本文所述的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、或其药物组合物,其用于治疗与KRAS G12C相关的疾病或障碍。

[0064] 在另一方面,本披露提供了如本文所述的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗癌症的药物中的用途。在一些方面,癌症是肺癌。在一些方面,癌症是非小细胞肺癌。

[0065] 在另一方面,本披露提供了如本文所述的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于抑制KRAS G12C的活性的药物中的用途。

[0066] 在另一方面,本披露提供了如本文所述的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗与KRAS G12C相关的疾病或障碍的药物中的用途。

具体实施方式

[0067] 除非另有说明,否则假设具有未满足价的任何原子具有足以满足价的氢原子。

[0068] 除非上下文另外指出,否则单数形式“一个/种(a/an)”和“该(the)”包括复数个参考物。

[0069] 如本文所用,术语“或”是逻辑析取(即,和/或)并不指示互斥析取,除非如用术语“或者”、“除非”、“可替代地”和类似作用的词语明确指示。

[0070] 如本文所用,短语“或其药学上可接受的盐”是指至少一种化合物、或化合物的至少一种盐、或其组合。例如,“具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐”包括但不限于具有式(I)的化合物、两种具有式(I)的化合物、具有式(I)的化合物的药学上可接受的盐、具有式(I)的化合物和一种或多种具有式(I)的化合物的药学上可接受的盐以及两种或更多种具有式(I)的化合物的药学上可接受的盐。

[0071] 如本文所用,术语“C_2-C_4烯基”是指衍生自含有二至四个碳原子和一个双键的直链或支链烃的基团。

[0072] 如本文所用,术语“C_1-C_3烷氧基”是指通过氧原子附接至母体分子部分的C_1-C_3烷基基团。

[0073] 如本文所用,术语“C_1-C_3烷氧基C_1-C_6烷基”是指通过C_1-C_6烷基基团附接至母体分子部分的C_1-C_3烷氧基基团。

[0074] 如本文所用,术语“C_1-C_3烷氧基羰基”是指通过羰基基团附接至母体分子部分的C_1-C_3烷氧基基团。

[0075] 如本文所用,术语“C_1-C_3烷基”是指衍生自含有一至三个碳原子的直链或支链饱和烃的基团。

[0076] 如本文所用,术语“C_1-C_3烷基羰基”是指通过羰基基团附接至母体分子部分的C_1-C_3烷基基团。

[0077] 如本文所用,术语“C_2-C_4炔基”是指衍生自含有二至四个碳原子和一个三键的直链或支链烃的基团。

[0078] 如本文所用,术语“氨基”是指-NH_2。

[0079] 如本文所用,术语“氨基C_1-C_3烷基”是指通过C_1-C_3烷基基团附接至母体分子部分的氨基基团。

[0080] 如本文所用,术语“芳基”是指苯基基团或其中的一个或两个环是苯基基团的双环稠合环体系。双环稠合环体系由与四元至六元芳香族或非芳香族碳环稠合的苯基基团组成。本披露的芳基基团可以通过该基团中的任何可取代的碳原子附接至母体分子部分。芳基基团的代表性实例包括但不限于茚满基、茚基、萘基、苯基和四氢萘基。

[0081] 如本文所用,术语“芳基C_1-C_6烷基”是指通过C_1-C_6烷基基团附接至母体分子部分的芳基基团。

[0082] 如本文所用,术语“羧基”是指-CO_2H。

[0083] 如本文所用,术语“羧基C_1-C_6烷基”是指被一、二、或三个羧基基团取代的C_1-C_6烷基基团。

[0084] 如本文所用,术语“氰基”是指-CN。

[0085] 如本文所用,术语“C_3-C_4环烷基”是指具有三或四个碳原子和零个杂原子的饱和单环烃环体系。

[0086] 如本文所用,术语“C_3-C_6环烷基”是指具有三至六个碳原子和零个杂原子的饱和单环烃环体系。

[0087] 如本文所用,术语“C_3-C_6环烷基C_1-C_6烷基”是指通过C_1-C_6烷基基团附接至母体分子部分的C_3-C_6环烷基。

[0088] 如本文所用,术语“二(C_1-C_6烷基)氨基”是指-$NR^zR^{z'}$,其中R^z和$R^{z'}$是相同或不同的C_1-C_6烷基基团。

[0089] 如本文所用,术语“二(C_1-C_3烷基)氨基C_2-C_6烷基”是指-(C_2-C_6烷基)$NR^zR^{z'}$,其中R^z和$R^{z'}$是相同或不同的C_1-C_6烷基基团。

[0090] 如本文所用,术语“卤素(halo)”和“卤素(halogen)”是指F、Cl、Br、或I。

[0091] 如本文所用,术语“卤代C_1-C_3烷氧基”是指被一、二、或三个卤素原子取代的C_1-C_3烷氧基基团。

[0092] 如本文所用,术语“卤代C_1-C_3烷基”是指被一、二、或三个卤素原子取代的C_1-C_3烷基基团。

[0093] 如本文所用,术语“卤代C_1-C_6烷基”是指被一至六个卤素原子取代的C_1-C_6烷基基团。

[0094] 如本文所用,术语“杂芳基”是指芳香族五元或六元环,其中至少一个原子选自N、O和S,并且其余原子是碳。术语“杂芳基”还包括:二环体系,其中杂芳基环与含有零、一、或两个选自N、O和S的另外的杂原子的四元至六元芳香族环或非芳香族环稠合;以及三环体系,其中二环体系与含有零、一、或两个选自N、O和S的另外的杂原子的四元至六元芳香族环或非芳香族环稠合。杂芳基基团通过该基团中的任何可取代的碳或氮原子附接至母体分子部分。杂芳基基团的代表性实例包括但不限于咯嗪、苯并[1,2-d:4,5-d']双噻唑、苯并噁二唑基、苯并噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、呋喃基、咪唑基、吲唑基、吲哚基、异噁唑基、异喹啉基、异噻唑基、萘啶基、噁二唑基、噁唑基、嘌呤、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑基、吡咯基、喹啉基、噻唑基、噻吩并吡啶基、噻吩基、三唑基、噻二唑基和三嗪基。

[0095] 如本文所用,术语“杂芳基C_1-C_6烷基”是指通过C_1-C_6烷基基团附接至母体分子部分的杂芳基基团。

[0096] 如本文所用,术语“杂环基”是指含有一、二、或三个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的五元、六元、七元、八元、九元、十元、十一元、或十二元饱和或部分不饱和的环。术语“杂环基”还包括其中杂环基环与一、二、或三个四元至六元芳香族或非芳香族碳环或单环杂环基基团稠合的基团。术语“杂环基”还包括如以上所描述的单环或多环杂环基基团,其进一步被一个或多个通过螺碳附接至杂环基基团的螺环基团取代。杂环基基团的实例包括但不限于二氢-1'H,3'H,5'H-二螺[环丙烷-1,2'-吡咯嗪-6',1"-环丙烷]、六氢-2H-1,4-二氧杂-2a1-氮杂环戊二烯并[cd]环戊二烯基、六氢吡咯嗪基、吲哚啉基、吗啉基、八氢吲嗪基、

八氢喹嗪基、哌嗪基、哌啶基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基和硫代吗啉基。

[0097] 如本文所用,术语“杂环基C_1-C_6烷基”是指通过C_1-C_6烷基基团附接至母体分子部分的杂环基基团。

[0098] 如本文所用,术语“羟基”是指-OH。

[0099] 如本文所用,术语“羟基C_1-C_3烷基”是指通过C_1-C_3烷基基团附接至母体分子部分的羟基基团。

[0100] 如本文所用,术语“羟基C_1-C_6烷基”是指通过C_1-C_6烷基基团附接至母体分子部分的羟基基团。

[0101] 如本文所用,术语“NR^aR^b-C(O)”是指通过羰基基团附接至母体分子部分的NR^aR^b基团。

[0102] 如本文所用,术语“NR^aR^b-C(O)-C_1-C_6烷基”是指通过C_1-C_6烷基基团附接至母体分子部分的NR^aR^b-C(O)-基团。

[0103] 如本文所用,术语“$NR^aR^bC_1$-C_6烷基”是指通过C_1-C_6烷基基团附接至母体分子部分的NR^aR^b基团。

[0104] 如本文所用,术语“硝基”是指-NO_2。

[0105] 如本文所用,术语“氧代”是指=O。

[0106] 本披露旨在包括存在于本发明化合物中的原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子序数但不同质量数的那些原子。作为一般实例但无限制地,氢的同位素包括氘和氚。碳的同位素包括^{13}C和^{14}C。本披露的同位素标记的化合物通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术或通过类似于本文所描述的那些的方法使用适当的同位素标记的试剂代替以其他方式采用的未标记的试剂来制备。此类化合物可以具有多种潜在用途,例如在确定生物活性中作为标准品和试剂。在稳定同位素的情况下,此类化合物可以具有有利地改变生物学、药理学、或药代动力学特性的潜力。

[0107] 本文所述的主题的另一方面是所披露的化合物作为放射性标记的配体用于开发配体结合测定或用于监测体内吸附、代谢、分布、受体结合或占据、或化合物处置的用途。例如,本文所描述的化合物可以使用放射性同位素制备,并且所得放射性标记的化合物可以用于开发结合测定或用于代谢研究。可替代地,并且出于同样的目的,本文所描述的化合物可以通过使用本领域技术人员已知的方法进行催化氘化而转化为放射性标记的形式。

[0108] 本披露的某些化合物作为立体异构体存在。应当理解,当未指定立体化学时,本披露涵盖具有抑制KRAS G12C的能力的所有立体化学异构体形式、或其混合物。化合物的各个立体异构体可以由含有手性中心的可商购起始材料合成地制备,或通过制备对映异构产物的混合物,随后分离,诸如转化为非对映异构体的混合物,随后分离或重结晶、色谱技术、或在手性色谱柱上的直接分离对映异构体来制备。特定立体化学的起始化合物是可商购的或可以通过本领域中已知的技术制备和拆分。

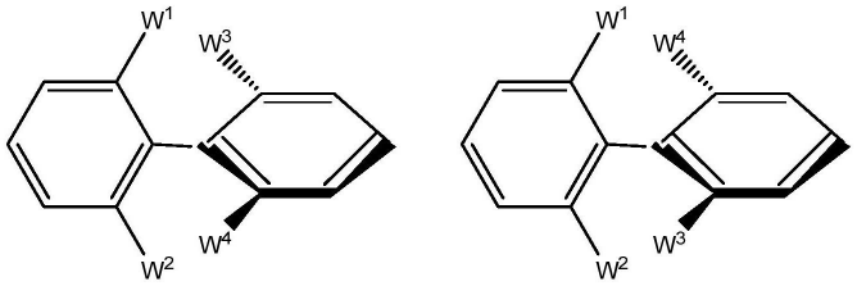
[0109] 本披露的某些化合物作为阻转异构体存在。术语“阻转异构体”是指当由于与分子的其他部分的空间相互作用而阻止或大大减慢分子中围绕单键的旋转时出现的构象立体异构体,并且单键的两端处的取代基是不对称的(即,在不需要不对称的碳中心或立体中心的情况下产生光学活性)。在围绕单键的旋转势垒足够高并且构象之间的相互转换足够慢的情况下,可以允许异构体物质的分离和隔离。阻转异构体是在无单个不对称原子的情况

下的对映异构体(或差向异构体)。

[0110] 如果相互转化的势垒足够高以允许在室温下经历很少或不经历相互转化持续至少一周,则阻转异构体可以被认为是稳定的。在一些方面,阻转异构体在室温下经历很少或不经历相互转化持续至少一年。在一些方面,当阻转异构化合物呈基本上纯的形式(其通常是固态)时,本披露的阻转异构化合物在室温下在一周期间不经历超过约5%的向其相对的阻转异构体的相互转化。在一些方面,本披露的阻转异构化合物在室温(大约25℃)下在一年期间不经历超过约5%的向其相对的阻转异构体的相互转化。在一些方面,本披露的阻转异构化合物足够稳定以在0℃下在所处的水性药物制剂中经历不超过约5%的相互转化持续至少一周。本发明的化学实体、药物组合物和方法意在包括所有此类可能的阻转异构体,包括外消旋混合物、非对映异构混合物、差向异构混合物、光学上纯的单一阻转异构体形式和中间体混合物。

[0111] 对阻转异构体的热外消旋化的能量势垒可以通过对形成手性轴的一个或多个键的自由旋转的空间位阻来确定。某些联芳化合物展现出阻转异构现象,其中围绕缺乏C2对称性的环间键的旋转受到限制。异构化(对映异构化)的自由能势垒是环间键相对于旋转的稳定性的量度。光学和热激发可以促进此类异构体的外消旋化,这取决于电子和空间因素。

[0112] 邻位取代的联芳化合物可以展现出该类型的构象、旋转异构。此类联芳是对映异构的、手性阻转异构体,其中sp^2-sp^2碳-碳、芳基环之间的环间键具有足够高的能量势垒以防止自由旋转,并且其中取代基$W^1 \neq W^2$和$W^3 \neq W^4$使得分子不对称。



[0113] W^1:W^3、W^1:W^4、和/或W^2:W^4、W^2:W^3之间的空间相互作用足够大以使得平面构象处于能量最大值。当两个非平面、轴向手性对映异构体的相互转化足够慢,使得它们可以彼此自由分离时,则它们作为阻转异构体存在。以上所示出的图中的粗线和虚线指示由于旋转能量势垒而受到空间限制的那些部分、或分子的部分。加粗的部分在页面的平面上方正交地存在,并且虚线部分在页面的平面下方正交地存在。分子的‘平坦’部分(这两个所描绘的联芳中的每个中的左环)在页面的平面中。

[0114] 本披露的药物组合物可以包括一种或多种药学上可接受的盐。“药学上可接受的盐”是指保留母体化合物的期望生物活性并且不赋予任何不期望的毒理学效应的盐(参见例如,Berge,S.M.等人,J.Pharm.Sci.[药物科学杂志],66:1-19(1977))。这些盐可以在本文所述的化合物的最终分离和纯化期间获得,或者通过使化合物的游离碱官能团与合适的酸单独反应,或通过使化合物的酸性基团与合适的碱反应来获得。酸加成盐包括衍生自无毒无机酸(如盐酸、硝酸、磷酸、硫酸、氢溴酸、氢碘酸、亚磷酸等)以及衍生自无毒有机酸(如脂肪族单羧酸和脂肪族二羧酸、苯基取代的链烷酸、羟基链烷酸、芳香族酸、脂肪族和芳香族磺酸等)的盐。碱加成盐包括衍生自碱土金属(如钠、钾、镁、钙等)以及衍生自无毒有机胺(如N,N′-二苄基乙二胺、N-甲基葡糖胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、普鲁卡因等)

的那些。

药物组合物

[0115] 在另一方面,本披露提供了一种组合物,例如,药物组合物,其含有与药学上可接受的载剂一起配制的本披露内所描述的一种化合物或多种化合物的组合。本披露的药物组合物也可以在组合疗法中施用,即,与如本文所描述的其他药剂组合施用。

[0116] 如本文所用,“药学上可接受的载剂”包括生理上相容的任何和所有溶剂、分散介质、包衣、抗细菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。在一些方面,载剂适合用于静脉内、肌内、皮下、肠胃外、脊柱或表皮施用(例如,通过注射或输注)。根据施用途径,活性化合物可以包被在材料中以保护化合物免受酸和可能使化合物失活的其他自然条件的作用。

[0117] 可以使用本领域已知的各种方法中的一种或多种,经由一种或多种施用途径施用本披露的药物组合物。如本领域技术人员将理解的,施用途径和/或模式将取决于所期望的结果而变化。在一些方面,用于本披露的化合物的施用途径包括静脉内、肌内、皮内、腹膜内、皮下、脊柱或其他肠胃外施用途径,例如通过注射或输注。如本文所用的短语“肠胃外施用”意指除了肠道和局部施用以外的施用方式,通常通过注射施用,并且包括但不限于静脉内、肌内、动脉内、鞘内、囊内、眶内、心内、皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下、脊柱内、硬脑膜外以及胸骨内注射和输注。

[0118] 无菌可注射溶液可以通过以下方式来制备:视需要将活性化合物以所需量并入含有上文所列举成分中的一种或组合的适当溶剂中,然后进行灭菌微孔过滤。通常,通过将活性化合物掺入含有碱性分散介质和所需的来自上述那些的其他成分的无菌媒介物中来制备分散体。在用于制备无菌可注射溶液的无菌粉末的情况下,一些制备方法是减压干燥和冷冻干燥(冻干),其从活性成分加上任何另外的期望的成分的事先经无菌过滤的溶液产生该活性成分加上任何另外的期望的成分的粉末。

[0119] 可以用于本披露的药物组合物中的合适的水性和非水性载剂的实例包括水、乙醇、多元醇(如甘油、丙二醇、聚乙二醇等)及其合适的混合物,植物油和可注射有机酯。例如,可以通过使用包衣材料(例如卵磷脂)、在分散体的情况下通过维持所需粒径、以及通过使用表面活性剂来维持适宜的流动性。

[0120] 药学上可接受的载剂包括无菌水性溶液或分散体以及用于临时制备无菌可注射溶液或分散体的无菌粉末。这样的介质和药剂用作药物活性物质的用途是本领域中已知的。除非任何常规介质或药剂与活性化合物不相容,则考虑该介质或药剂在本披露的药物组合物中的使用。也可以将补充性活性化合物掺入组合物中。

[0121] 治疗性组合物典型地必须在制造和储存条件下是无菌且稳定的。可以将组合物配制为溶液或具有适于高药物浓度的有序结构的液体。载剂可以是含有例如水、乙醇、多元醇(例如,甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等)及其合适的混合物的溶剂或分散介质。例如,可以通过使用包衣(如卵磷脂)、通过在分散体的情况下通过维持所需粒径以及通过使用表面活性剂来维持适宜的流动性。在许多情况下,将期望在组合物中包括等渗剂,例如,糖、多元醇(如甘露糖醇、山梨糖醇)、或氯化钠。可以通过在组合物中包括延迟吸收的药剂(例如,单硬脂酸盐和明胶)来实现可注射组合物的延长吸收。

[0122] 可替代地,本披露的化合物可以经由非肠胃外途径施用,例如局部、表皮或粘膜施用途径,例如,鼻内、口服、阴道、直肠、舌下或局部施用。

[0123] 本文考虑的任何药物组合物均可以例如经由任何可接受且合适的口服制剂口服递送。示例性口服制剂包括但不限于例如片剂、锭剂、糖锭剂、水性和油性悬浮液、可分散粉末或颗粒剂、乳剂、硬和软胶囊剂、液体胶囊剂、糖浆剂和酏剂。旨在用于口服施用的药物组合物可以根据本领域已知的用于制造旨在用于口服施用的药物组合物的任何方法来制备。为了提供药学上可口的制剂,根据本披露的药物组合物可以含有至少一种选自甜味剂、调味剂、着色剂、缓和剂、抗氧化剂和防腐剂的药剂。

[0124] 片剂可以例如通过将至少一种具有式(I)的化合物和/或其至少一种药学上可接受的盐与适合于制造片剂的至少一种无毒的药学上可接受的赋形剂混合来制备。

[0125] 水性悬浮液可以例如通过将至少一种具有式(I)的化合物和/或其至少一种药学上可接受的盐与至少一种适合于制造水性悬浮液的赋形剂混合来制备,该赋形剂包括但不限于例如助悬剂,例如像羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、海藻酸、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍胶和阿拉伯胶;分散剂或润湿剂,例如像天然存在的磷脂,例如卵磷脂;环氧烷与脂肪酸的缩合产物,例如像聚氧乙烯硬脂酸酯;环氧乙烷与长链脂肪族醇的缩合产物,例如像十七烷乙烯-氧基鲸蜡醇;环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物,例如像聚氧乙烯山梨醇单油酸酯;以及环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物,例如像聚乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。水性悬浮液还可以含有至少一种防腐剂,例如像对羟基苯甲酸乙酯和对羟基苯甲酸正丙酯;至少一种着色剂;至少一种调味剂;和/或至少一种甜味剂,包括但不限于例如蔗糖、糖精和阿斯巴甜。

[0126] 油性悬浮液可以例如通过将至少一种具有式(I)的化合物和/或其至少一种药学上可接受的盐悬浮在植物油(例如像花生油、芝麻油和椰子油)或者悬浮在矿物油(例如像液体石蜡)中来制备。油性悬浮液还可以含有至少一种增稠剂,例如像蜂蜡、硬石蜡和鲸蜡醇。为了提供可口的油性悬浮液,可以将上文已经描述的至少一种甜味剂和/或至少一种调味剂添加到油性悬浮液中。油性悬浮液可以进一步含有至少一种防腐剂,包括但不限于例如抗氧化剂,例如像丁基羟基茴香醚和α-生育酚。

[0127] 可分散粉末和颗粒剂可以例如通过将至少一种具有式(I)的化合物和/或其至少一种药学上可接受的盐与至少一种分散剂和/或润湿剂、至少一种助悬剂和/或至少一种防腐剂混合来制备。合适的分散剂、润湿剂和助悬剂在上文已经有描述。示例性防腐剂包括但不限于例如抗氧化剂,例如抗坏血酸。此外,可分散粉末和颗粒剂还可以含有至少一种赋形剂,包括但不限于例如甜味剂、调味剂和着色剂。

[0128] 活性化合物可以与载剂一起制备,这些载剂将防止化合物快速释放,如控制释放配制品,包括植入物、透皮贴剂和微胶囊化递送系统。可以使用可生物降解的生物相容性聚合物,如乙烯乙酸乙烯酯、聚酐类、聚乙醇酸、胶原、聚原酸酯类和聚乳酸。用于制备这样的配制品的许多方法是获得专利权的或是本领域技术人员通常已知的。参见例如,Robinson,J.R.,编辑,Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems[缓控释药物递送系统],Marcel Dekker,Inc.[马塞尔德克尔公司],纽约(1978)。

[0129] 治疗性组合物可以用本领域中已知的医疗装置来施用。例如,在一个方面,本披露的治疗组合物可以用无针皮下注射装置施用,诸如美国专利号5,399,163、5,383,851、5,312,335、5,064,413、4,941,880、4,790,824或4,596,556中所披露的装置。可用于本披露的熟知植入物和模块的实例包括:美国专利号4,487,603,该专利披露了一种用于以受控的速

率分配药物的可植入微输注泵;美国专利号4,486,194,该专利披露了一种用于通过皮肤施用药物的治疗装置;美国专利号4,447,233,该专利披露了一种用于以精确的输注速率递送药物的药物输注泵;美国专利号4,447,224,该专利披露了一种用于连续药物递送的可变流量可植入输注设备;美国专利号4,439,196,该专利披露了一种具有多室隔室的渗透药物递送系统;和美国专利号4,475,196,该专利披露了一种渗透药物递送系统。这些专利通过引用并入本文。许多其他这样的植入物、递送系统以及模块是本领域技术人员已知的。

[0130] 在某些方面,本披露的化合物可以肠胃外施用,即通过注射施用,包括但不限于静脉内、肌内、动脉内、鞘内、囊内、眼眶内、心脏内、皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下、脊柱内、硬膜外以及胸骨内注射和/或输注。

[0131] 在一些方面,本披露的化合物可以口服施用,即,经由明胶胶囊剂、片剂、硬或软胶囊剂、或液体胶囊剂。

KRAS抑制剂的用途/治疗方法

[0132] 本文所描述的治疗剂的施用可以包括治疗有效量的治疗剂的施用。如本文所用的术语“治疗有效量”是指但不限于治疗通过施用包含本文所描述的KRAS抑制剂的组合物可治疗的病症的治疗剂的量。该量足以展现可检测的治疗或改善效果。效果可以包括例如但不限于本文所列病症的治疗。用于受试者的精确有效量将取决于受试者的大小和健康状况、正在治疗的病症的性质和程度、治疗医师的建议和选择用于施用的疗法或疗法的组合。

[0133] 对于本文所描述的化合物的施用,剂量的范围是约0.0001至100mg/kg宿主体重并且更通常地0.01至40mg/kg宿主体重。示例性治疗方案需要每天施用一次、每周施用两次、每周施用三次、每周施用一次、每两周施用一次、每三周施用一次、每四周施用一次、每月施用一次、每3个月施用一次或每三至6个月施用一次。

[0134] 所披露的化合物强烈抑制锚定非依赖性细胞生长,并且因此具有抑制肿瘤转移的潜力。因此,在另一方面,本披露提供了一种用于抑制肿瘤转移的方法,该方法包括向有需要的受试者施用有效量的包含本文所披露的任何化合物和药学上可接受的载剂的药物组合物。

[0135] 在血液恶性肿瘤(例如,影响血液、骨髓和/或淋巴结的癌症)中也已经识别出Ras突变,包括但不限于KRAS突变。因此,某些方面涉及向需要治疗血液恶性肿瘤的患者施用所披露的化合物(例如,呈药物组合物的形式)。此类恶性肿瘤包括但不限于白血病和淋巴瘤。例如,本发明所披露的化合物可以用于治疗疾病,如急性淋巴细胞白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性单核细胞性白血病(AMoL)和/或其他白血病。在其他方面,这些化合物可用于治疗淋巴瘤,如霍奇金淋巴瘤或非霍奇金淋巴瘤的所有亚型。

[0136] 确定肿瘤或癌症是否包含KRAS突变可以通过评估编码KRAS蛋白的核苷酸序列、通过评估KRAS蛋白的氨基酸序列、或通过评估推定的KRAS突变蛋白的特征来进行。野生型人KRAS蛋白的序列是本领域中已知的。

[0137] 用于检测KRAS突变的方法是本领域技术人员已知的。这些方法包括但不限于聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)测定、聚合酶链反应-单链构象多态性(PCR-SSCP)测定、实时PCR测定、PCR测序、突变等位基因特异性PCR扩增(MASA)测定、直接测序、引物延伸反应、电泳、寡核苷酸连接测定、杂交测定、TaqMan测定、SNP基因分型测定、高分辨率

熔融测定和微阵列分析。在一些方面,对样本进行KRAS突变评价,包括通过实时PCR。在实时PCR中,使用对KRAS突变具有特异性的荧光探针。当存在突变时,探针结合并且检测荧光。在一些方面,使用例如KRAS基因中特定区域(例如,外显子2和/或外显子3)的直接测序方法来识别KRAS突变。该技术将识别所测序的区域中的所有可能突变。

[0138] 用于检测KRAS蛋白中的突变的方法是本领域技术人员已知的。这些方法包括但不限于使用对突变蛋白具有特异性的结合剂(例如,抗体)检测KRAS突变体、蛋白质电泳和蛋白质印迹以及直接肽测序。

[0139] 用于确定肿瘤或癌症是否包含KRAS突变的方法可以使用多个样本。在一些方面,样本取自患有肿瘤或癌症的受试者。在一些方面,样本取自患有癌症或肿瘤的受试者。在一些方面,样本是新鲜的肿瘤/癌症样品。在一些方面,样本是冷冻的肿瘤/癌症样品。在一些方面,样本是福尔马林固定的石蜡包埋的样品。在一些方面,将样本处理为细胞裂解物。在一些方面,将样本处理为DNA或RNA。本披露还涉及一种治疗哺乳动物中过度增生性障碍的方法,其包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的本披露的化合物或其药学上可接受的盐、酯、前药、溶剂化物、水合物或衍生物。在一些方面,所述方法涉及癌症的治疗,如急性骨髓性白血病、青少年癌症、儿童肾上腺皮质癌、AIDS相关癌症(例如,淋巴瘤和卡波西氏肉瘤)、肛门癌、阑尾癌、星形细胞瘤、非典型畸胎样瘤、基底细胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌、脑干神经胶质瘤、脑肿瘤、乳腺癌、支气管肿瘤、伯基特淋巴瘤、类癌肿瘤、非典型畸胎样瘤、胚胎肿瘤、生殖细胞肿瘤、原发性淋巴瘤、宫颈癌、儿童癌症、脊索瘤、心脏肿瘤、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性髓增生性障碍、结肠癌、结直肠癌、颅咽管瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、肝外导管原位癌(DCIS)、胚胎肿瘤、CNS癌、子宫内膜癌、室管膜瘤、食管癌、嗅神经胶质瘤、尤文氏肉瘤、颅外生殖细胞瘤、性腺外生殖细胞瘤、眼癌、骨纤维性组织细胞瘤、胆囊癌、胃癌、胃肠道类癌肿瘤、胃肠道间质瘤(GIST)、生殖细胞肿瘤、妊娠滋养细胞肿瘤、毛细胞性白血病、头颈癌、心脏癌、肝癌、霍奇金淋巴瘤、下咽癌、眼内黑色素瘤、胰岛细胞肿瘤、胰腺神经内分泌肿瘤、肾癌、喉癌、唇部和口腔癌、肝癌、小叶原位癌(LCIS)、肺癌、淋巴瘤、伴隐匿原发灶的转移性鳞状颈癌、中线道癌、口腔癌、多发性内分泌瘤病综合征、多发性骨髓瘤/浆细胞瘤、蕈样肉芽肿、骨髓增生异常综合征、骨髓增生异常/骨髓增生性瘤、多发性骨髓瘤、梅克尔细胞癌、恶性间皮瘤、骨恶性纤维组织细胞瘤和骨肉瘤、鼻腔和副鼻窦癌、鼻咽癌、神经母细胞瘤、非霍奇金淋巴瘤、非小细胞肺癌(NSCLC)、口腔癌、唇部和口腔癌、口咽癌、卵巢癌、胰腺癌、乳头状瘤病、副神经节瘤、副鼻窦和鼻腔癌、甲状旁腺癌、阴茎癌、咽癌、胸膜肺母细胞瘤、原发性中枢神经系统(CNS)淋巴瘤、前列腺癌、直肠癌、移行细胞癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、皮肤癌、胃(胃)癌、小细胞肺癌、小肠癌、软组织肉瘤、T细胞淋巴瘤、睾丸癌、喉癌、胸腺瘤和胸腺癌、甲状腺癌、肾盂和输尿管的移行细胞癌、滋养细胞肿瘤、儿童罕见癌症、尿道癌、子宫肉瘤、阴道癌、外阴癌、或病毒诱导的癌症。在一些方面,所述方法涉及治疗非癌性过度增生性障碍,如皮肤的良性增生(例如,银屑癣)、再狭窄、或前列腺(例如,良性前列腺增生(BPH))。

[0140] 在某些方面,本披露涉及用于治疗肺癌的方法,该方法包括向有需要的受试者施用有效量的任何上述化合物(或包含其的药物组合物)。在某些方面,肺癌是非小细胞肺癌(NSCLC),例如腺癌、鳞状细胞肺癌或大细胞肺癌。在其他方面,肺癌是小细胞肺癌。用所披露的化合物可治疗的其他肺癌包括但不限于腺体肿瘤、类癌肿瘤和未分化癌。可以根据本

披露的方法用本披露的化合物或所述化合物的药学上可接受的盐、酯、前药、溶剂化物、互变异构体、水合物或衍生物治疗的受试者包括例如已经被诊断为患有以下的受试者:急性骨髓性白血病、急性骨髓性白血病、青少年癌症、儿童肾上腺皮质癌、AIDS相关癌症(例如,淋巴瘤和卡波西氏肉瘤)、肛门癌、阑尾癌、星形细胞瘤、非典型畸胎样瘤、基底细胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌、脑干神经胶质瘤、脑肿瘤、乳腺癌、支气管肿瘤、伯基特淋巴瘤、类癌肿瘤、非典型畸胎样瘤、胚胎肿瘤、生殖细胞肿瘤、原发性淋巴瘤、宫颈癌、儿童癌症、脊索瘤、心脏肿瘤、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性髓增生性障碍、结肠癌、结直肠癌、颅咽管瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、肝外导管原位癌(DCIS)、胚胎肿瘤、CNS癌、子宫内膜癌、室管膜瘤、食管癌、嗅神经胶质瘤、尤文氏肉瘤、颅外生殖细胞瘤、性腺外生殖细胞瘤、眼癌、骨纤维性组织细胞瘤、胆囊癌、胃癌、胃肠道类癌肿瘤、胃肠道间质瘤(GIST)、生殖细胞肿瘤、妊娠滋养细胞肿瘤、毛细胞性白血病、头颈癌、心脏癌、肝癌、霍奇金淋巴瘤、下咽癌、眼内黑色素瘤、胰岛细胞肿瘤、胰腺神经内分泌肿瘤、肾癌、喉癌、唇部和口腔癌、肝癌、小叶原位癌(LCIS)、肺癌、淋巴瘤、伴隐匿原发灶的转移性鳞状颈癌、中线道癌、口腔癌、多发性内分泌瘤病综合征、多发性骨髓瘤/浆细胞瘤、蕈样肉芽肿、骨髓增生异常综合征、骨髓增生异常/骨髓增生性瘤、多发性骨髓瘤、梅克尔细胞癌、恶性间皮瘤、骨恶性纤维组织细胞瘤和骨肉瘤、鼻腔和副鼻窦癌、鼻咽癌、神经母细胞瘤、非霍奇金淋巴瘤、非小细胞肺癌(NSCLC)、口腔癌、唇部和口腔癌、口咽癌、卵巢癌、胰腺癌、乳头状瘤病、副神经节瘤、副鼻窦和鼻腔癌、甲状旁腺癌、阴茎癌、咽癌、胸膜肺母细胞瘤、原发性中枢神经系统(CNS)淋巴瘤、前列腺癌、直肠癌、移行细胞癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、皮肤癌、胃(胃)癌、小细胞肺癌、小肠癌、软组织肉瘤、T细胞淋巴瘤、睾丸癌、喉癌、胸腺瘤和胸腺癌、甲状腺癌、肾盂和输尿管的移行细胞癌、滋养细胞肿瘤、儿童罕见癌症、尿道癌、子宫肉瘤、阴道癌、外阴癌、或病毒诱导的癌症。在一些方面,用本披露的化合物治疗的受试者包括已经被诊断为患有非癌性过度增生性障碍,如皮肤的良性增生(例如,银屑癣)、再狭窄、或前列腺(例如,良性前列腺增生(BPH))的受试者。本披露进一步提供了通过使蛋白质与有效量的本披露的化合物接触来调节突变体KRAS蛋白质活性的方法。调节可以是抑制或激活蛋白质活性。在一些方面,本披露提供了通过使突变体KRAS蛋白质与有效量的本披露的化合物在溶液中接触来抑制蛋白质活性的方法。在一些方面,本披露提供了通过接触表达目的蛋白质的细胞、组织、器官来抑制突变体KRAS蛋白质活性的方法。在一些方面,本披露提供了通过向受试者施用有效量的本披露的化合物来抑制受试者(包括但不限于啮齿动物和哺乳动物(例如,人))中的蛋白质活性的方法。在一些方面,调节百分比超过25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、或90%。在一些方面,抑制百分比超过25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、或90%。在一些方面,本披露提供了通过使所述细胞与足以抑制所述细胞中KRAS突变体的活性的量的本披露的化合物接触来抑制细胞中KRAS活性的方法。在一些方面,本披露提供了通过使所述组织与足以抑制所述组织中突变体KRAS的活性的量的本披露的化合物接触来抑制组织中突变体KRAS的方法。在一些方面,本披露提供了通过使所述生物体与足以抑制所述生物体中KRAS的活性的量的本披露的化合物接触来抑制生物体中的KRAS的方法。在一些方面,本披露提供了通过使所述动物与足以抑制所述动物中KRAS的活性的量的本披露的化合物接触来抑制动物中KRAS活性的方法。在一些方面,本披露提供了通过使所述哺乳动物与足以抑制所述哺乳动物中KRAS的活性的量的本披露的化合物接触来抑制包

括在哺乳动物中的KRAS的方法。在一些方面,本披露提供了通过使所述人与足以抑制所述人中KRAS的活性的量的本披露的化合物接触来抑制人中KRAS活性的方法。本披露提供了治疗需要此种治疗的受试者的由KRAS活性介导的疾病的方法。本披露还提供了用于组合疗法的方法,其中已知调节其他途径、或相同途径的其他组分、或甚至重叠靶标酶组的药剂与本披露的化合物或其药学上可接受的盐、酯、前药、溶剂化物、互变异构体、水合物或衍生物组合使用。在一个方面,此种疗法包括但不限于本披露的一种或多种化合物与化学治疗剂、治疗性抗体和放射治疗的组合。

[0141] 许多化学治疗剂目前是本领域中已知的并且可以与本披露的化合物组合使用。在一些方面,化学治疗剂选自由以下组成的组:有丝分裂抑制剂、烷基化剂、抗代谢物、嵌入抗生素、生长因子抑制剂、细胞周期抑制剂、酶、拓扑异构酶抑制剂、生物反应调节剂、抗激素、血管生成抑制剂和抗雄激素。

[0142] 本文所描述的化合物可以与本文所披露的药剂或其他合适的药剂组合使用,这取决于所治疗的病症。因此,在一些方面,本披露的该一种或多种化合物将如以上所描述的与其他药剂共同施用。当用于组合疗法中时,本文所描述的化合物与第二药剂同时地或单独地施用。该组合施用可以包括以相同剂型同时施用这两种药剂、以不同剂型同时施用和单独施用。即,本文所描述的化合物和以上所描述的任何药剂可以以相同剂型一起配制并且同时地施用。可替代地,可以同时地施用本披露的化合物和以上所描述的任何药剂,其中两种药剂以单独的制剂存在。在另一个替代性方案中,可以先施用本披露的化合物,随后施用以上所描述的任何药剂,或反之亦然。在单独施用方案的一些方面,本披露的化合物和以上所描述的任何药剂间隔几分钟、或间隔几小时、或间隔几天施用。

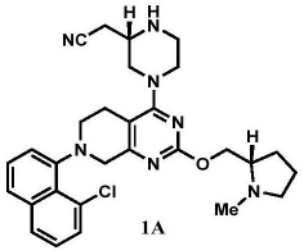
[0143] 这些化合物可以通过本领域已知的方法(包括下文所述的那些方法并且包括本领域技术内的变化形式)来制备。一些试剂和中间体是本领域已知的。其他试剂和中间体可以使用容易获得的材料通过本领域已知的方法来制备。用于描述化合物的合成的任何变量(例如,编号的“R”取代基)仅旨在说明如何制备化合物,而不应与权利要求中或本说明书的其他部分中所使用的变量混淆。以下方法用于说明目的,并且不意图限制本披露的范围。

合成

[0144] 本文所描述的方面在以下实例中进一步定义。应当理解,这些实例仅以说明的方式给出。从以上讨论和实例中,本领域技术人员可以确定本文所描述的方面的基本特征,并且在不脱离其精神和范围的情况下,可以进行各种变化和修改以使其适应各种用途和条件。因此,本文所描述的方面不受本文以下所阐述的说明性实例的限制,而是由所附权利要求限定。

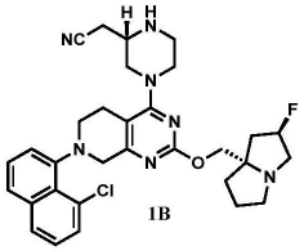
缩写

[0145] 在以下实例部分和本文别处中使用以下缩写:对于二异丙基乙胺,DIPEA;对于N,N-二甲基甲酰胺,DMF;对于二甲基亚砜,DMSO;对于乙腈,MeCN或ACN;对于三氟乙酸,TFA;



中间体A

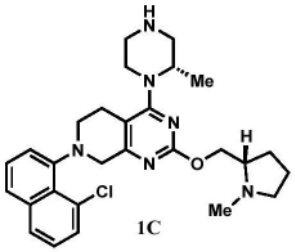
2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈;



中间体B

2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈);

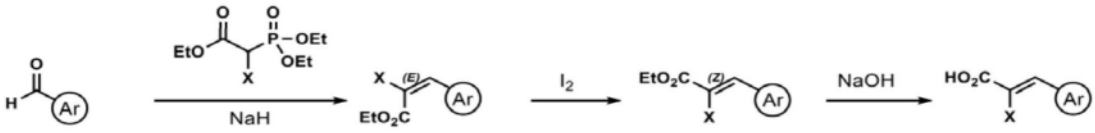
以及

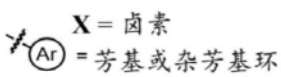


中间体C

[0146] 所有三种化合物均根据美国专利号10,689,377B2中所描述的合成程序制备。

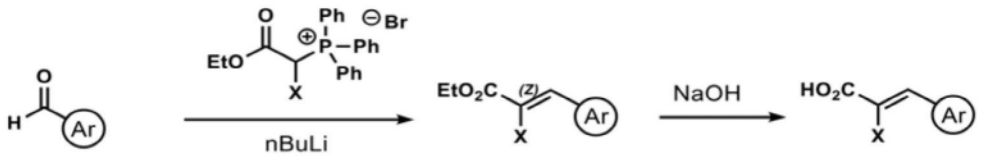
杂芳基中间体的制备

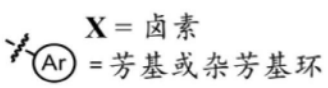




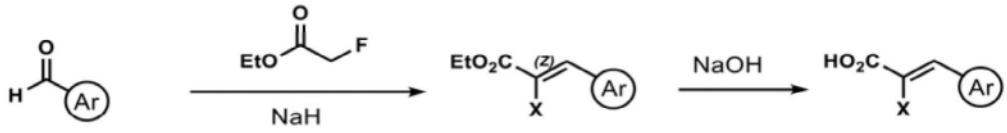
;

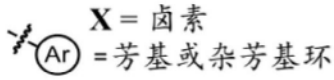
或者

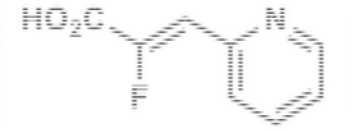




;







中间体D

(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸

步骤1:(E)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸乙酯的制备

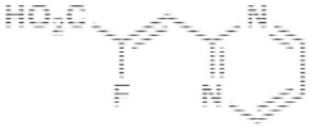
[0147] 将2-(二乙氧基磷酰基)-2-氟乙酸乙酯(1.5g,6.2mmol)溶解于THF(31mL)中。将溶液冷却至0℃。分批添加呈固体的氢化钠(在矿物油中的60%分散体,0.25g,6.2mmol)。将反应混合物搅拌10min并且添加吡啶甲醛(0.66g,6.2mmol)。允许反应混合物升温至室温并且搅拌1h。将混合物通过添加饱和氯化铵水溶液(15mL)淬灭。将溶液用水(20mL)和EtOAc(100mL)稀释。将各层分离,并且将水相用EtOAc(2×50mL)进一步萃取。将合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(0→100% EtOAc/己烷)纯化以得到(E)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸乙酯(3:1E/Z混合物,如通过^{1}H NMR所判断,910mg,4.6mmol,75%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{10}H_{11}FNO_2$计算的$[M+H]^+$为196.1;实测值为196.1;所报道的E异构体:^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.59(dd,J=4.9,1.8Hz,1H),7.67(ddd,J=7.9,7.6,1.8Hz,1H),7.56(d,J=7.9Hz,1H),7.21(dd,J=7.6,4.9Hz,1H),6.90(d,J=20.4Hz,1H),4.25(q,J=7.2Hz,2H),1.23(t,J=7.1Hz,3H)。

步骤2:(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸乙酯的制备

[0148] 将(E)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸乙酯(420mg,2.1mmol)溶解于甲苯(10mL)中,并且添加碘(27mg,0.15mmol)。将反应混合物在100℃下加热7天。将溶液浓缩并且通过柱色谱法(0→100% EtOAc/己烷)纯化以得到(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸乙酯(240mg,1.2mmol,58%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{10}H_{11}FNO_2$计算的$[M+H]^+$为196.1;实测值为196.1;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.66(ddd,J=5.0,1.8,0.8Hz,1H),7.88(ddd,J=8.0,1.2,0.8Hz,1H),7.75(ddd,J=8.0,7.8,1.8Hz,1H),7.25(ddd,J=7.8,5.0,1.2Hz,1H),7.14(d,J=34.9Hz,1H),4.36(q,J=7.2Hz,2H),1.38(t,J=7.2Hz,3H)。

步骤3:(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸的制备

[0149] 将(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸乙酯(415mg,2.1mmol)溶解于MeOH(15mL)中。将溶液冷却至0℃并且添加氢氧化钠溶液(1.0M,2.1mL,2.1mmol)。将反应混合物搅拌5h。将溶液浓缩以去除甲醇。添加另外的水(2.0mL)并且将水溶液冷却至0℃。逐滴添加HCl溶液(1.0M,2.1mL,2.1mmol)。在10min之后,沉淀出白色固体。将固体通过过滤收集并且用Et_2O洗涤。将固体在真空下干燥以得到呈白色固体的(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(235mg,1.4mmol,66%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_8H_7FNO_2$计算的$[M+H]^+$为168.0;实测值为167.8。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.66(ddd,J=4.8,1.8,0.8Hz,1H),7.89(ddd,J=8.0,7.5,1.8Hz,1H),7.81(ddd,J=8.0,1.1,0.8Hz,1H),7.40(dd,J=7.5,4.8,1.1Hz,1H),6.97(d,J=35.3Hz,1H)。



中间体E

(Z)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酸

步骤1:(E)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酸乙酯的制备

[0150] 将2-(二乙氧基磷酰基)-2-氟乙酸乙酯(1.6g,6.6mmol)溶解于THF(50mL)中。将溶液冷却至0℃。分批添加呈固体的氢化钠(在矿物油中的60%分散体,0.26g,6.6mmol)。将反应混合物搅拌10min并且添加嘧啶-2-甲醛(0.71g,6.6mmol)。允许反应混合物升温至室温并且搅拌1h。将混合物通过添加饱和氯化铵水溶液(20mL)淬灭。将溶液用水(20mL)和EtOAc(150mL)稀释。将各层分离,并且将水相用EtOAc(2×50mL)进一步萃取。将合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(0→90% EtOAc/己烷)纯化以得到(E)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酸乙酯(5:1E/Z,如通过1H NMR所判断,592mg,3.0mmol,46%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_9H_{10}FN_2O_2$计算的$[M+H]^+$为197.2;实测值为197.1;^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.70(d,J=4.9Hz,2H),7.18(t,J=4.9Hz,1H),6.77(d,J=17.5Hz,1H),4.28(q,J=7.2Hz,3H),1.39(t,J=7.2Hz,3H)。

步骤2:(Z)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酸乙酯的制备

[0151] 将(E)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酸乙酯(592mg,3.0mmol)溶解于甲苯(15mL)中,并且添加碘(38mg,0.15mmol)。将反应混合物在100℃下加热7天。将溶液浓缩并且通过柱色谱法(0→100% EtOAc/己烷)纯化以得到(Z)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酸乙酯(253mg,1.3mmol,43%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_9H_{10}FN_2O_2$计算的$[M+H]^+$为197.2;实测值为196.6;^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.83(d,J=4.9Hz,2H),7.21(t,J=4.9Hz,1H),7.13(d,J=30.8Hz,1H),4.38(q,J=7.2Hz,2H),1.39(t,J=7.2Hz,3H)。

步骤3:(Z)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酸的制备

[0152] 将(Z)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酸乙酯(253mg,1.3mmol)溶解于MeOH(10mL)中。将溶液冷却至0℃并且添加氢氧化钠溶液(1.0M,1.3mL,1.3mmol)。将反应混合物搅拌2h。将溶液浓缩以去除甲醇。添加另外的水(1.0mL)并且将水溶液冷却至0℃。逐滴添加HCl溶液(1.0M,2.5mL,2.5mmol)。在10min之后,沉淀出白色固体。将固体通过过滤收集并且在真空下干燥以得到呈白色固体的(Z)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酸(190mg,1.1mmol,88%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_7H_6FN_2O_2$计算的$[M+H]^+$为169.1;实测值为168.8;^1H NMR(500MHz,

DMSO-d_6)δ8.90(d,J＝4.9Hz,2H),7.46(t,J＝4.9Hz,1H),6.94(d,J＝31.5Hz,1H)。



中间体F

(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸

步骤1:(E)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸乙酯的制备

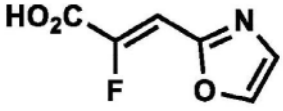
[0153] 将2-(二乙氧基磷酰基)-2-氟乙酸乙酯(1.1g,4.5mmol)溶解于THF(25mL)中。将溶液冷却至0℃。分批添加呈固体的氢化钠(在矿物油中的60％分散体,0.18g,4.5mmol)。将反应混合物搅拌10min并且添加噻唑-2-甲醛(0.51g,4.5mmol)。允许反应混合物升温至室温并且搅拌1h。将混合物通过添加饱和氯化铵水溶液(20mL)淬灭。将溶液用水(20mL)和EtOAc(150mL)稀释。将各层分离,并且将水相用EtOAc(2×50mL)进一步萃取。将合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(0→60％丙酮/己烷)纯化以得到(E)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸乙酯(10:1E/Z,如通过^{1}H NMR所判断,620mg,3.1mmol,68％产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_8H_9FNO_2S$计算的[M+H]$^+$为202.0;实测值为202.2;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.94(d,J＝3.2Hz,1H),7.52(d,J＝3.2Hz,1H),7.34(d,J＝22.2Hz,1H),4.43(q,J＝7.2Hz,2H),1.41(t,J＝7.2Hz,3H)。

步骤2:(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸乙酯的制备

[0154] 将(E)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸乙酯(620mg,3.1mmol)溶解于甲苯(15mL)中,并且添加碘(39mg,0.15mmol)。将反应混合物在100℃下加热7天。将溶液浓缩并且通过柱色谱法(0→100％ EtOAc/己烷)纯化以得到(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸乙酯(509mg,2.5mmol,82％产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_8H_9FNO_2S$计算的[M+H]$^+$为202.0;实测值为202.0;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.96(dd,J＝3.2,2.6Hz,1H),7.57(d,J＝3.2Hz,1H),7.43(dd,J＝33.3,0.8Hz,1H),4.38(q,J＝7.2Hz,2H),1.39(t,J＝7.1Hz,3H)。

步骤3:(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸的制备

[0155] 将(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸乙酯(510mg,2.5mmol)溶解于MeOH(15mL)中。将溶液冷却至0℃并且添加氢氧化钠溶液(1.0M,2.5mL,2.5mmol)。将反应混合物搅拌5h。将溶液浓缩以去除甲醇。添加另外的水(1.5mL)并且将水溶液冷却至0℃。逐滴添加HCl溶液(1.0M,2.5mL,2.5mmol)。在10min之后,沉淀出白色固体。将固体通过过滤收集并且用MeCN洗涤。将固体在真空下干燥以得到呈白色固体的(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(337mg,1.9mmol,77％产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_6H_5FNO_2S$计算的[M+H]$^+$为174.0;实测值为173.8;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.04(s,2H),7.29(d,J＝34.5Hz,1H)。



中间体G

(Z)-2-氟-3-(噁唑-2-基)丙烯酸

步骤1:(E)-2-氟-3-(噁唑-2-基)丙烯酸乙酯的制备

[0156] 将2-(二乙氧基磷酰基)-2-氟乙酸乙酯(250mg,1.0mmol)溶解于THF(5mL)中。将溶

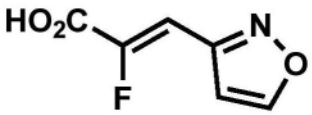
液冷却至0℃。分批添加呈固体的氢化钠(在矿物油中的60％分散体,41mg,1.0mmol)。将反应混合物搅拌10min并且添加噁唑-2-甲醛(100mg,1.0mmol)。允许反应混合物升温至室温并且搅拌1h。将混合物通过添加饱和氯化铵水溶液(10mL)淬灭。将溶液用水(10mL)和EtOAc(50mL)稀释。将各层分离,并且将水相用EtOAc(2×20mL)进一步萃取。将合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(0→100％ EtOAc/己烷)纯化以得到(E)-2-氟-3-(噁唑-2-基)丙烯酸乙酯(6:1E/Z,如通过1H NMR所判断,165mg,0.89mmol,86％产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_8H_9FNO_3$计算的$[M+H]^+$为186.0;实测值为186.0;所报道的E异构体:^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.69(d,J＝0.7Hz,1H),7.25(d,J＝0.7Hz,1H),6.62(d,J＝17.6Hz,1H),4.35(q,J＝7.2Hz,2H),1.32(t,J＝7.2Hz,3H)。

步骤2:(Z)-2-氟-3-(噁唑-2-基)丙烯酸乙酯的制备

[0157] 将(E)-2-氟-3-(噁唑-2-基)丙烯酸乙酯(165mg,0.89mmol)溶解于甲苯(2mL)中,并且添加碘(11mg,0.045mmol)。将反应混合物在100℃下加热7天。将溶液浓缩并且通过柱色谱法(0→100％ EtOAc/己烷)纯化以得到(Z)-2-氟-3-(噁唑-2-基)丙烯酸乙酯(22mg,0.12mmol,13％产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_8H_9FNO_3$计算的$[M+H]^+$为186.0;实测值为185.9 ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.77(s,1H),7.32(s,1H),6.96(d,J＝31.0Hz,1H),4.37(q,J＝7.2Hz,2H),1.38(t,J＝7.2Hz,3H)。

步骤3:(Z)-2-氟-3-(噁唑-2-基)丙烯酸的制备

[0158] 将(Z)-2-氟-3-(噁唑-2-基)丙烯酸乙酯(22mg,0.12mmol)溶解于MeOH(1mL)中。将溶液冷却至0℃并且添加氢氧化钠溶液(1.0M,0.12mL,0.12mmol)。将反应混合物搅拌4h。将溶液浓缩以去除甲醇。添加另外的水(0.3mL)并且将水溶液冷却至0℃。逐滴添加HCl溶液(1.0M,0.12mL,0.12mmol)。将溶液冷冻并且直接冻干以得到呈白色固体的(Z)-2-氟-3-(噁唑-2-基)丙烯酸(18mg,0.12mmol,假定定量产率;含有1当量NaCl)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_6H_5FNO_3$计算的$[M+H]^+$为158.0;实测值为157.8;^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ8.30(s,1H),7.47(s,1H),6.90(d,J＝32.2Hz,1H)。



中间体H

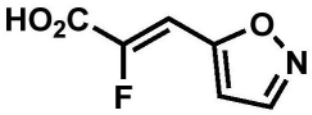
(Z)-2-氟-3-(异噁唑-3-基)丙烯酸

步骤1:(Z)-2-氟-3-(异噁唑-3-基)丙烯酸乙酯的制备

[0159] 在0℃下,将(2-乙氧基-1-氟-2-氧代乙基)三苯基溴化鏻(922mg,2.06mmol)在THF(10mL)中搅拌。向混合物中逐滴添加nBuLi溶液(在己烷中2.5M,0.82mL,2.06mmol)。将混合物搅拌10分钟,并且然后添加呈固体的异噁唑-3-甲醛(100mg,1.030mmol)。允许反应混合物经两小时升温至室温。将反应混合物浓缩,并且将残余物通过柱色谱法(5→100％ EtOAc/己烷)直接纯化以得到(Z)-2-氟-3-(异噁唑-3-基)丙烯酸乙酯(21mg,0.11mmol,11％产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_8H_9FNO_3$计算的$[M+H]^+$为186.1;实测值为185.9;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.47(dd,J＝1.7,0.8Hz,1H),7.16(d,J＝33.0Hz,1H),6.78(dd,J＝2.9,1.7Hz,1H),4.38(q,J＝7.2Hz,2H),1.38(t,J＝7.2Hz,3H)。

步骤2:(Z)-2-氟-3-(异噁唑-3-基)丙烯酸的制备

[0160] 将(Z)-2-氟-3-(异噁唑-3-基)丙烯酸乙酯(21mg,0.11mmol)溶解于MeOH(1.1mL)中,并且逐滴添加氢氧化钠溶液(1.0M,160μL,0.16mmol)。将混合物搅拌15min。将反应混合物浓缩并且不经额外纯化即作为钠盐直接用于下一步骤中(假定定量产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_6H_5FNO_3$计算的$[M+H]^+$为158.1;实测值为157.8。



中间体I

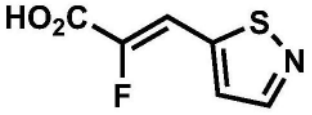
(Z)-2-氟-3-(异噁唑-5-基)丙烯酸

步骤1:(Z)-2-氟-3-(异噁唑-5-基)丙烯酸乙酯的制备

[0161] 在0℃下,将(2-乙氧基-1-氟-2-氧代乙基)三苯基溴化鏻(922mg,2.06mmol)在THF(10mL)中搅拌。向混合物中逐滴添加nBuLi溶液(在己烷中2.5M,0.82mL,2.06mmol)。将混合物搅拌10分钟,并且然后添加呈固体的异噁唑-5-甲醛(100mg,1.030mmol)。允许反应混合物经两小时升温至室温。将反应混合物浓缩,并且将残余物通过柱色谱法(5→100%EtOAc/己烷)直接纯化以得到(Z)-2-氟-3-(异噁唑-5-基)丙烯酸乙酯(31mg,0.11mmol,16%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_8H_9FNO_3$计算的$[M+H]^+$为186.1;实测值为185.9;^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.32(dd,J=1.7,0.8Hz,1H),7.09(d,J=31.6Hz,1H),6.71(t,J=1.7Hz,1H),4.38(q,J=7.2Hz,2H),1.39(t,J=7.2Hz,3H)。

步骤2:(Z)-2-氟-3-(异噁唑-5-基)丙烯酸的制备

[0162] 将(Z)-2-氟-3-(异噁唑-5-基)丙烯酸乙酯(31mg,0.11mmol)溶解于MeOH(1.7mL)中,并且逐滴添加氢氧化钠溶液(1.0M,230μL,0.23mmol)。将混合物搅拌15min。将反应混合物浓缩并且不经额外纯化即作为钠盐直接用于下一步骤中(假定定量产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_6H_5FNO_3$计算的$[M+H]^+$为158.1;实测值为157.9。



中间体J

(Z)-2-氟-3-(异噻唑-5-基)丙烯酸

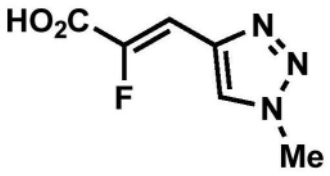
步骤1:(Z)-2-氟-3-(异噻唑-5-基)丙烯酸乙酯的制备

[0163] 在0℃下,将(2-乙氧基-1-氟-2-氧代乙基)三苯基溴化鏻(790mg,1.77mmol)在THF(9mL)中搅拌。向混合物中逐滴添加nBuLi溶液(在己烷中2.5M,0.71mL,1.77mmol)。将混合物搅拌10分钟,并且然后添加呈在THF(1mL)中的溶液的异噻唑-5-甲醛(100mg,0.88mmol)。允许反应混合物经两小时升温至室温。将反应混合物浓缩,并且将残余物通过柱色谱法(5→100% EtOAc/己烷)直接纯化以得到(Z)-2-氟-3-(异噻唑-5-基)丙烯酸乙酯(71mg,0.35mmol,40%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_8H_9FNO_2S$计算的$[M+H]^+$为202.0;实测值为201.9;^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.49(t,J=2.0Hz,1H),7.39(dd,J=2.0,1.0Hz,1H),7.27(d,J=33.4Hz,1H),4.38(q,J=7.2Hz,2H),1.39(t,J=7.2Hz,3H)。

步骤2:(Z)-2-氟-3-(异噻唑-5-基)丙烯酸的制备

[0164] 将(Z)-2-氟-3-(异噻唑-5-基)丙烯酸乙酯(71mg,0.35mmol)溶解于MeOH(3.5mL)

中,并且逐滴添加氢氧化钠溶液(1.0M,420μL,0.420mmol)。将混合物搅拌2h。将反应混合物浓缩并且不经额外纯化即作为钠盐直接用于下一步骤中(假定定量产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_6H_5FNO_2S$计算的$[M+H]^+$为174.1;实测值为173.9。



中间体K

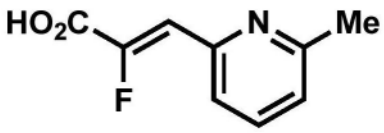
(Z)-2-氟-3-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙烯酸

步骤1:(Z)-2-氟-3-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙烯酸乙酯的制备

[0165] 在0℃下,将(2-乙氧基-1-氟-2-氧代乙基)三苯基溴化鏻(1.1g,2.5mmol)在THF(10mL)中搅拌。向混合物中逐滴添加nBuLi溶液(在己烷中2.5M,1.0mL,2.5mmol)。将混合物搅拌10分钟,并且然后添加呈在THF(2mL)中的溶液的1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基-4-甲醛(140mg,1.26mmol)。允许反应混合物经两小时升温至室温。将反应混合物浓缩,并且将残余物通过柱色谱法(5→100% EtOAc/己烷)直接纯化以得到(Z)-2-氟-3-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙烯酸乙酯(132mg,0.66mmol,53%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_8H_{11}FN_3O_2$计算的$[M+H]^+$为200.1;实测值为199.9;^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.93(d,J=1.9Hz,1H),7.24(d,J=34.9Hz,1H),4.33(q,J=7.2Hz,2H),4.14(s,3H),1.35(t,J=7.2Hz,3H)。

步骤2:(Z)-2-氟-3-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙烯酸的制备

[0166] 将(Z)-2-氟-3-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙烯酸乙酯(132mg,0.66mmol)溶解于MeOH(5mL)中,并且逐滴添加氢氧化钠溶液(1.0M,920μL,0.92mmol)。将混合物搅拌2h。将反应混合物浓缩,用水(1mL)稀释,并且添加盐酸溶液(1.0M,920μL,0.92mmol)。将该溶液通过HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:42.5mL/min;柱温:25℃;梯度:5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O→95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220,254nm)纯化以得到(Z)-2-氟-3-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙烯酸(11mg,0.06mmol,10%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_6H_7FN_3O_2$计算的$[M+H]^+$为172.0;实测值为171.9;^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.28(s,1H),7.09(d,J=34.0Hz,1H),4.15(s,3H)。



中间体L

(Z)-2-氟-3-(6-甲基吡啶-2-基)丙烯酸

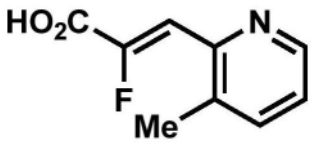
步骤1:(Z)-2-氟-3-(6-甲基吡啶-2-基)丙烯酸乙酯的制备

[0167] 将2-(二乙氧基磷酰基)-2-氟乙酸乙酯(250mg,1.0mmol)溶解于THF(5mL)中。将溶液冷却至0℃。分批添加呈固体的氢化钠(在矿物油中的60%分散体,41mg,1.0mmol)。将反应混合物搅拌10min并且添加6-甲基吡啶-2-甲醛(125mg,1.0mmol)。允许反应混合物升温至室温并且搅拌1h。将混合物通过添加饱和氯化铵水溶液(10mL)淬灭。将溶液用水(10mL)和EtOAc(50mL)稀释。将各层分离,并且将水相用EtOAc(2×20mL)进一步萃取。将合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物通过HPLC(柱:Xbridge C18,5μm颗粒;梯度:

5:95MeCN:具有0.05% TFA的H_2O→95:5MeCN:具有0.05% TFA的H_2O;λ=220nm)纯化以得到(Z)-2-氟-3-(6-甲基吡啶-2-基)丙烯酸乙酯(31mg,0.15mmol,14%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{11}H_{13}FNO_2$计算的$[M+H]^+$为210.1;实测值为209.7;^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.71(d,J=7.8Hz,1H),7.63(t,J=7.8Hz,1H),7.10(d,J=7.8Hz,1H),7.11(d,J=35.2Hz,1H),4.34(q,J=7.2Hz,2H),2.56(s,3H),1.36(t,J=7.2Hz,3H)。

步骤2:(Z)-2-氟-3-(6-甲基吡啶-2-基)丙烯酸的制备

[0168] 将(Z)-2-氟-3-(6-甲基吡啶-4-基)丙烯酸乙酯(31mg,0.15mmol)溶解于MeOH(1.5mL)中,并且逐滴添加氢氧化钠溶液(1.0M,150μL,0.15mmol)。将混合物搅拌2h。将反应混合物浓缩,用水(1mL)稀释,并且添加盐酸溶液(1.0M,150μL,0.14mmol)。将该溶液冻干并且粗材料不经额外纯化即可使用(假定定量产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_9H_9FNO_2$计算的$[M+H]^+$为182.1;实测值为182.1;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.80(t,J=7.7Hz,1H),7.65(d,J=7.7Hz,1H),7.29(d,J=7.7Hz,1H),6.94(d,J=35.4Hz,1H),2.50(s,3H)。



中间体M

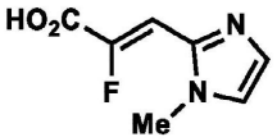
(Z)-2-氟-3-(3-甲基吡啶-2-基)丙烯酸

步骤1:(Z)-2-氟-3-(3-甲基吡啶-2-基)丙烯酸乙酯的制备

[0169] 将2-(二乙氧基磷酰基)-2-氟乙酸乙酯(250mg,1.0mmol)溶解于THF(5mL)中。将溶液冷却至0℃。分批添加呈固体的氢化钠(在矿物油中的60%分散体,41mg,1.0mmol)。将反应混合物搅拌10min并且添加3-甲基吡啶-2-甲醛(125mg,1.0mmol)。允许反应混合物升温至室温并且搅拌1h。将混合物通过添加饱和氯化铵水溶液(10mL)淬灭。将溶液用水(10mL)和EtOAc(50mL)稀释。将各层分离,并且将水相用EtOAc(2×20mL)进一步萃取。将合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物通过HPLC(柱:Xbridge C18,5μm颗粒;梯度:5:95MeCN:具有0.05% TFA的H_2O→95:5MeCN:具有0.05% TFA的H_2O;λ=220nm)纯化以得到(Z)-2-氟-3-(3-甲基吡啶-2-基)丙烯酸乙酯(30mg,0.14mmol,13%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{11}H_{13}FNO_2$计算的$[M+H]^+$为210.1;实测值为209.7;^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.53(dd,J=4.2,0.8Hz,1H),7.52(dd,J=7.7,0.8Hz,1H),7.16(dd,J=7.7,4.2Hz,1H),7.15(d,J=32.4Hz,1H),4.37(q,J=7.2Hz,2H),2.37(s,3H),1.38(t,J=7.2Hz,3H)。

步骤2:(Z)-2-氟-3-(3-甲基吡啶-2-基)丙烯酸的制备

[0170] 将(Z)-2-氟-3-(3-甲基吡啶-4-基)丙烯酸乙酯(30mg,0.14mmol)溶解于MeOH(1.5mL)中,并且逐滴添加氢氧化钠溶液(1.0M,140μL,0.15mmol)。将混合物搅拌2h。将反应混合物浓缩,用水(1mL)稀释,并且添加盐酸溶液(1.0M,140μL,0.14mmol)。将该溶液冻干并且粗材料不经额外纯化即可使用(假定定量产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_9H_9FNO_2$计算的$[M+H]^+$为182.1;实测值为181.8;NMR:^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.48(dd,J=4.3,0.8Hz,1H),7.68(dd,J=7.7,0.8Hz,1H),7.29(dd,J=7.7,4.3Hz,1H),7.11(d,J=32.9Hz,1H),2.33(s,3H)。



中间体N

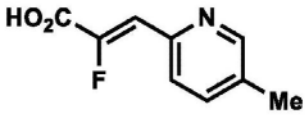
(Z)-2-氟-3-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)丙烯酸

步骤1:(Z)-2-氟-3-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)丙烯酸乙酯的制备

[0171] 将2-(二乙氧基磷酰基)-2-氟乙酸乙酯(250mg,1.0mmol)溶解于THF(5mL)中。将溶液冷却至0℃。分批添加呈固体的氢化钠(在矿物油中的60%分散体,41mg,1.0mmol)。将反应混合物搅拌10min并且添加1-甲基咪唑-2-甲醛(114mg,1.0mmol)。允许反应混合物升温至室温并且搅拌1h。将混合物通过添加饱和氯化铵水溶液(10mL)淬灭。将溶液用水(10mL)和EtOAc(50mL)稀释。将各层分离,并且将水相用EtOAc(2×20mL)进一步萃取。将合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,30mm x 100mm,5μm颗粒;流速:42.5mL/min;柱温:25℃;梯度:95:5H_2O:MeCN:10mM AA→100%5:95H_2O:MeCN:10nM AA;λ=220nm)纯化以得到(Z)-2-氟-3-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)丙烯酸乙酯(16mg,0.08mmol,8%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_9H_{12}FN_2O_2$计算的$[M+H]^+$为199.1;实测值为198.9;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.22(d,J=0.7Hz,1H),6.94(d,J=0.7Hz,1H),6.84(d,J=30.5Hz,1H),4.33(q,J=7.1Hz,2H),3.71(s,3H),1.35(t,J=7.1Hz,3H)。

步骤2:(Z)-2-氟-3-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)丙烯酸的制备

[0172] 将(Z)-2-氟-3-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)丙烯酸乙酯(16mg,0.08mmol)溶解于MeOH(1mL)中。将溶液冷却至0℃并且添加氢氧化钠溶液(1.0M,0.08mL,0.08mmol)。将反应混合物搅拌2h。将溶液浓缩以去除甲醇。添加另外的水(0.3mL)并且将水溶液冷却至0℃。逐滴添加HCl溶液(1.0M,0.08mL,0.08mmol)。将溶液冷冻并且直接冻干以得到呈白色固体的(Z)-2-氟-3-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)丙烯酸(13mg,0.08mmol,假定定量产率;含有1当量NaCl)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_7H_8FN_2O_2$计算的$[M+H]^+$为171.0;实测值为170.9;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.31(s,1H),7.11(s,1H),6.87(d,J=31.6Hz,1H),3.72(s,3H)。



中间体O

(Z)-2-氟-3-(5-甲基吡啶-2-基)丙烯酸

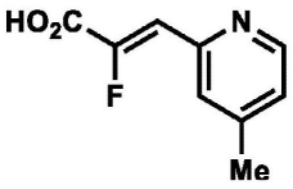
步骤1:(Z)-2-氟-3-(5-甲基吡啶-2-基)丙烯酸乙酯的制备

[0173] 将2-(二乙氧基磷酰基)-2-氟乙酸乙酯(250mg,1.0mmol)溶解于THF(5mL)中。将溶液冷却至0℃。分批添加呈固体的氢化钠(在矿物油中的60%分散体,41mg,1.0mmol)。将反应混合物搅拌10min并且添加5-甲基吡啶甲醛(125mg,1.0mmol)。允许反应混合物升温至室温并且搅拌1h。将混合物通过添加饱和氯化铵水溶液(15mL)淬灭。将溶液用水(20mL)和EtOAc(100mL)稀释。将各层分离,并且将水相用EtOAc(2×50mL)进一步萃取。将合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,30mm x 100mm,5μm颗粒;流速:42.5mL/min;柱温:25℃;梯度:95:5H_2O:MeCN:0.05% TFA→100%5:95H_2O:MeCN:0.05% TFA;λ=220nm)纯化以得到(Z)-2-氟-3-(4-甲基吡啶-2-基)丙烯酸乙

酯(12mg,0.06mmol,6％产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{11}H_{13}FNO_2$计算的$[M+H]^+$为210.2;实测值为210.1 ^1H NMR(500MHz,$CDCL_3$)δ8.49(d,J＝1.8Hz,1H),7.79(d,J＝8.2Hz,1H),7.55(dd,J＝8.2,1.8Hz,1H),7.12(d,J＝35.3Hz,1H),4.35(q,J＝7.2Hz,2H),2.37(s,3H),1.37(t,J＝7.2Hz,3H)。

步骤2:(Z)-2-氟-3-(5-甲基吡啶-2-基)丙烯酸的制备

[0174] 将(Z)-2-氟-3-(5-甲基吡啶-2-基)丙烯酸乙酯(12mg,0.06mmol)溶解于MeOH(0.5mL)中。将溶液冷却至0℃并且添加氢氧化钠溶液(1.0M,0.06mL,0.06mmol)。将反应混合物搅拌2h。将溶液浓缩以去除甲醇。添加另外的水(1.0mL)并且将水溶液冷却至0℃。逐滴添加HCl溶液(1.0M,0.06mL,0.06mmol)。将溶液冷冻并且直接冻干以得到呈白色固体的(Z)-2-氟-3-(5-甲基吡啶-2-基)丙烯酸(10mg,0.06mmol,假定定量产率;含有1当量NaCl)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_9H_8FNO_2$计算的$[M+H]^+$为182.1;实测值为181.6;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.51(s,1H),7.74-7.69(m,2H),6.95(d,J＝35.4Hz,1H),2.33(s,3H)。



中间体P

(Z)-2-氟-3-(4-甲基吡啶-2-基)丙烯酸

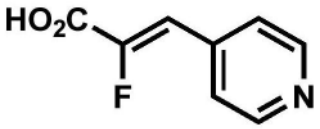
步骤1:(Z)-2-氟-3-(4-甲基吡啶-2-基)丙烯酸乙酯的制备

[0175] 将2-(二乙氧基磷酰基)-2-氟乙酸乙酯(250mg,1.0mmol)溶解于THF(5mL)中。将溶液冷却至0℃。分批添加呈固体的氢化钠(在矿物油中的60％分散体,41mg,1.0mmol)。将反应混合物搅拌10min并且添加2-甲酰基-4-甲基吡啶(125mg,1.0mmol)。允许反应混合物升温至室温并且搅拌1h。将混合物通过添加饱和氯化铵水溶液(10mL)淬灭。将溶液用水(10mL)和EtOAc(50mL)稀释。将各层分离,并且将水相用EtOAc(2×20mL)进一步萃取。将合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,30mm x 100mm,5μm颗粒;流速:42.5mL/min;柱温:25℃;梯度:95:5H_2O:MeCN:0.05％ TFA→5:95H_2O:MeCN:0.05％ TFA;λ＝220nm)纯化以得到(Z)-2-氟-3-(4-甲基吡啶-2-基)丙烯酸乙酯(32mg,0.15mmol,15％产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{11}H_{13}FNO_2$计算的$[M+H]^+$为210.2;实测值为209.8;^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.51(d,J＝5.0Hz,1H),7.70(s,1H),7.11(d,J＝35.0Hz,1H),7.07(d,J＝5.0Hz,2H),4.35(q,J＝7.2Hz,2H),2.40(s,3H),1.37(t,J＝7.2Hz,3H)。

步骤2:(Z)-2-氟-3-(4-甲基吡啶-2-基)丙烯酸的制备

[0176] 将(Z)-2-氟-3-(4-甲基吡啶-2-基)丙烯酸乙酯(32mg,0.15mmol)溶解于MeOH(1.5mL)中。将溶液冷却至0℃并且添加氢氧化钠溶液(1.0M,0.15mL,0.15mmol)。将反应混合物搅拌2h。将溶液浓缩以去除甲醇。添加另外的水(1.0mL)并且将水溶液冷却至0℃。逐滴添加HCl溶液(1.0M,0.15mL,0.15mmol)。将溶液冷冻并且直接冻干以得到呈白色固体的(Z)-2-氟-3-(4-甲基吡啶-2-基)丙烯酸(27mg,0.15mmol,假定定量产率;含有1当量NaCl)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_9H_8FNO_2$计算的$[M+H]^+$为182.1;实测值为182.1。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.51(d,J＝4.9Hz,1H),7.65(s,1H),7.24(d,J＝4.9Hz,1H),6.94(d,J＝35.3Hz,1H),

2.36(s,3H)。



中间体Q

(Z)-2-氟-3-(吡啶-4-基)丙烯酸

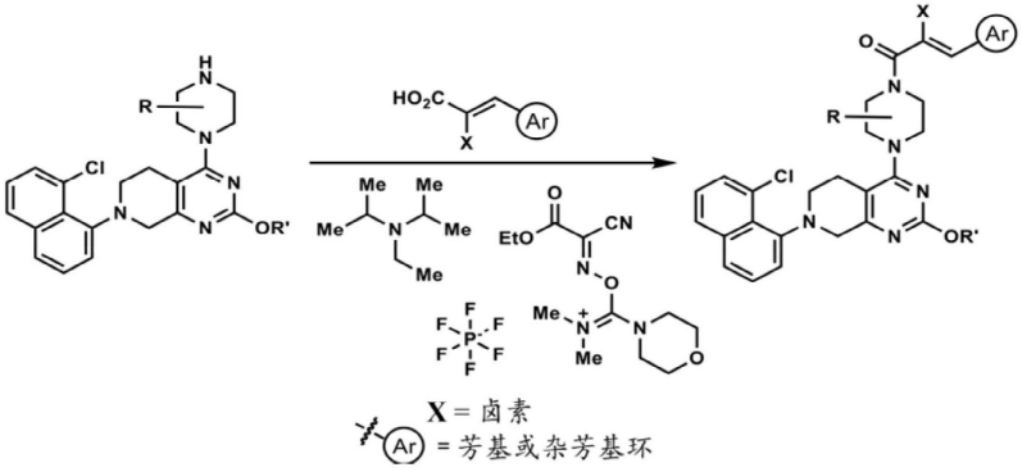
步骤1:(Z)-2-氟-3-(吡啶-4-基)丙烯酸乙酯的制备

[0177] 将异烟醛(100mg,0.9mmol)和2-氟乙酸乙酯(200mg,1.9mmol)溶解于THF(4.7mL)中。添加2-氟乙酸乙酯(198mg,1.867mmol)并且将反应混合物在60℃下加热1h。将反应混合物通过添加饱和氯化铵水溶液(5mL)淬灭。添加乙酸乙酯(5mL)并且将各层分离。将有机相经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(30→50% EtOAc/己烷)纯化以得到(Z)-2-氟-3-(吡啶-4-基)丙烯酸乙酯(62mg,0.318mmol,34.0%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{10}H_{11}FNO_2$计算的$[M+H]^+$为196.1;实测值为195.6。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.68-8.65(m,2H),7.48-7.45(m,2H),6.85(d,J=33.7Hz,1H),4.37(q,J=7.2Hz,2H),1.37(t,J=7.2Hz,3H)。

步骤2:(Z)-2-氟-3-(吡啶-4-基)丙烯酸的制备

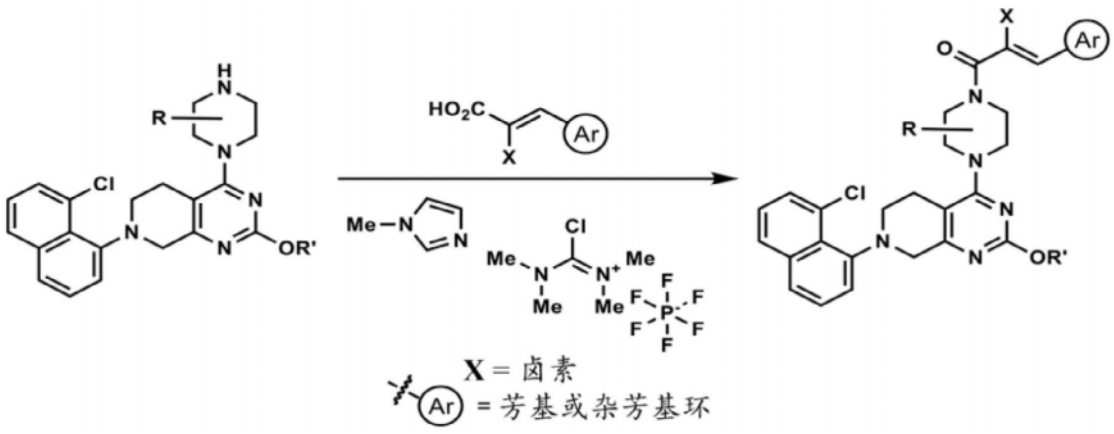
[0178] 将(Z)-2-氟-3-(吡啶-4-基)丙烯酸乙酯(60mg,0.3mmol)溶解于MeOH(1.5mL)中,并且逐滴添加氢氧化钠的水溶液(1.0M,0.46mL,0.46mmol)。将反应混合物搅拌1h并且浓缩。逐滴添加盐酸水溶液(1.0M,0.46mL,0.46mmol)。将溶液冷冻并且冻干以得到呈白色固体的(Z)-2-氟-3-(吡啶-4-基)丙烯酸(假定定量产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_8H_7FNO_2$计算的$[M+H]^+$为168.0;实测值为168.0。

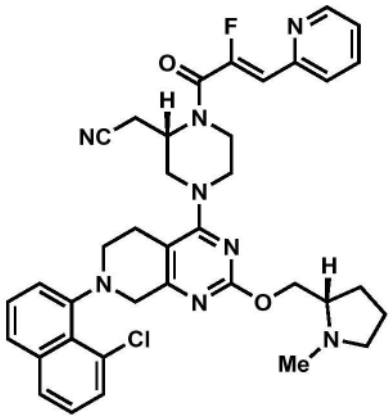
KRAS抑制剂的制备



或者

;

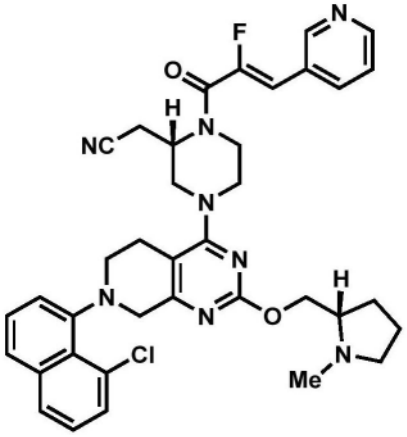




实例1

2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈

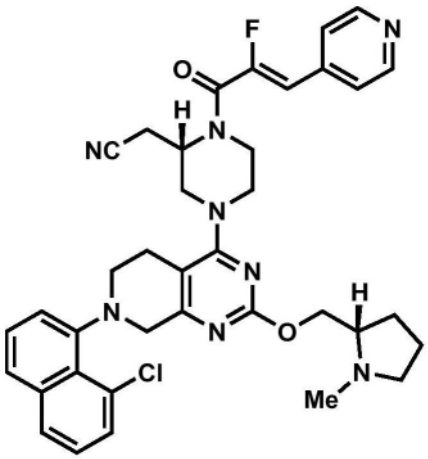
[0179] 将2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(中间体A,15mg,0.028mmol)和(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(中间体C,14mg,0.085mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(1mL)中。添加DIPEA(0.020mL,0.113mmol),随后添加COMU®((1-氰基-2-乙氧基-2-氧代亚乙基氨基氧基)二甲基氨基吗啉代-碳鎓六氟磷酸盐)(36.2mg,0.085mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌过夜。将溶液直接浓缩并且通过HPLC(柱:Xbridge C18,5μm颗粒;梯度:5:95MeCN:具有0.05% TFA的H_2O→95:5MeCN:具有0.05% TFA的H_2O;λ=220nm)纯化以提供呈灰白色固体的呈2TFA盐的2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈(4.1mg,4.19μmol,15%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{37}H_{39}ClFN_8O_2$计算的$[M+H]^+$为681.3;实测值为681.1;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.65(d,J=4.1Hz,1H),7.93-7.86(m,2H),7.81-7.77(m,1H),7.76-7.71(m,1H),7.58(dt,J=7.5,1.3Hz,1H),7.56-7.51(m,1H),7.47-7.42(m,1H),7.40-7.31(m,2H),6.61(d,J=38.9Hz,1H),5.03-4.58(m,1H),4.28-4.13(m,2H),4.10-3.88(m,4H),3.83-3.69(m,2H),3.56-3.46(m,2H),3.31(br d,J=3.7Hz,1H),3.19-3.04(m,4H),3.01-2.88(m,2H),2.75-2.65(m,1H),2.56-2.51(m,1H),2.32(s,3H),2.15(qd,J=8.6,2.6Hz,1H),1.95-1.90(m,1H),1.70-1.62(m,2H),1.61-1.53(m,1H)。



实例2

2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-3-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈

[0180] 通过类似于用于实例1的程序的程序制备。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{37}H_{39}ClFN_8O_2$计算的$[M+H]^+$为681.3;实测值为681.2。

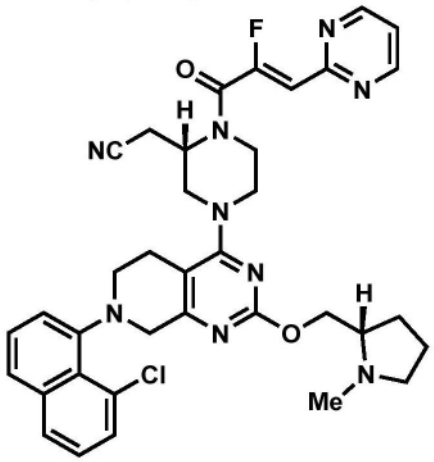


实例3

2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-4-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈

[0181] 将2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(中间体A,10mg,0.019mmol)和(Z)-2-氟-3-(吡啶-4-基)丙烯酸(6mg,0.038mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(300μL)中。添加DIPEA(10μL,0.056mmol),随后添加COMU®((1-氰基-2-乙氧基-2-氧代亚乙基氨基氧基)二甲基氨基吗啉代碳鎓六氟磷酸盐)(12mg,0.028mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌10min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:88%5:95MeCN:具有0.1% TFA的H_2O/12%95:5MeCN:具有0.1% TFA的H_2O→100%95:5MeCN:具有0.1% TFA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈白色固体的呈TFA盐的2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-4-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈(10.6mg,0.013mmol,70%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{37}H_{39}ClFN_8O_2$计算的$[M+H]^+$为681.3;实测值为681.2;NMR:如所获得的报告的N.B.谱图;使用水峰压制方法;阻转异构

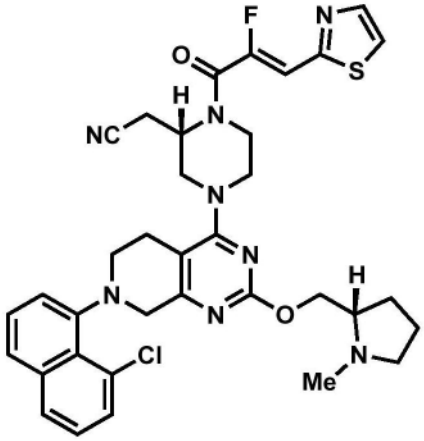
体和酰胺旋转异构体的存在使分析复杂化。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.76(br s,2H),7.93(br d,J=8.1Hz,1H),7.78(br s,2H),7.77-7.73(m,1H),7.61-7.57(m,1H),7.56-7.51(m,1H),7.49-7.42(m,1H),7.39-7.32(m,1H),6.79(d,J=38.1Hz,1H),4.98-4.89(m,1H),4.61-4.54(m,1H),4.48-4.39(m,1H),4.26-4.13(m,3H),4.11-3.93(m,2H),3.83-3.73(m,2H),3.25-3.06(m,1H),3.00-2.95(m,1H),2.93(br s,3H),2.80-2.69(m,1H),2.62-2.52(m,1H),2.29-2.20(m,1H),2.09-1.99(m,1H),1.96-1.75(m,3H)。



实例4

2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈

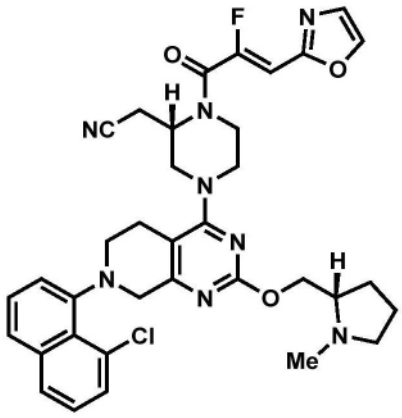
[0182] 将2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(中间体A,10mg,0.019mmol)和(Z)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酸(中间体D,6mg,0.038mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(300μL)中。添加DIPEA(10μL,0.056mmol),随后添加COMU®((1-氰基-2-乙氧基-2-氧代亚乙基氨基氧基)二甲基氨基吗啉代-碳鎓六氟磷酸盐)(12mg,0.028mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌10min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:79%5:95MeCN:具有0.1% TFA的H_2O/21%95:5MeCN:具有0.1% TFA的H_2O→100%95:5MeCN:具有0.1% TFA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈白色固体的呈TFA盐的2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈(4.5mg,0.006mmol,30%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{36}H_{38}ClFN_9O_2$计算的[M+H]$^+$为682.3;实测值为682.2NMR:如所获得的报告的N.B.谱图;使用水峰压制方法;阻转异构体和酰胺旋转异构体的存在使分析复杂化。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.89(d,J=4.8Hz,2H),7.93(d,J=8.1Hz,1H),7.78-7.73(m,1H),7.60-7.56(m,1H),7.56-7.52(m,1H),7.46(t,J=4.8Hz,1H),7.49-7.42(m,1H),7.39-7.31(m,1H),6.58(br d,J=35.2Hz,1H),4.57(br d,J=12.2Hz,1H),4.49-4.40(m,1H),4.24-3.96(m,3H),3.83-3.70(m,2H),3.67-3.53(m,1H),3.24-3.05(m,5H),3.00-2.95(m,1H),2.93(br s,3H),2.81-2.70(m,1H),2.28-2.19(m,1H),2.08-2.00(m,1H),1.94-1.78(m,2H)。



实例5

2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈

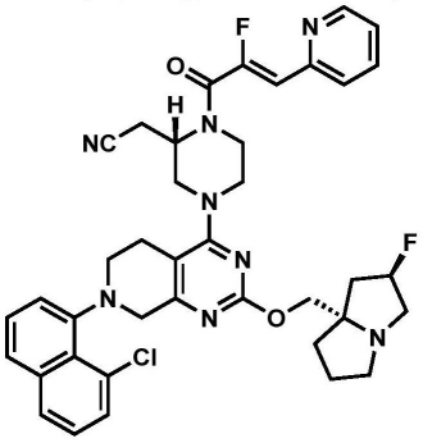
[0183] 将2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(20mg,0.019mmol)和(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(中间体E,6mg,0.038mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(300μL)中。添加DIPEA(20μL,0.056mmol),随后添加COMU®((1-氰基-2-乙氧基-2-氧代亚乙基氨基氧基)二甲基氨基-吗啉代-碳鎓六氟磷酸盐)(16mg,0.028mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌15min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:74%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/26%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈白色固体的2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈(5.6mg,0.008mmol,22%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{35}H_{37}ClFN_8O_2S$计算的$[M+H]^+$为687.2;实测值为687.2;NMR:如所获得的报告的N.B.谱图;使用水峰压制方法;阻转异构体和酰胺旋转异构体的存在使分析复杂化。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.04-7.99(m,2H),7.92(d,J=8.2Hz,1H),7.77-7.72(m,1H),7.61-7.51(m,2H),7.47-7.42(m,1H),7.38-7.31(m,1H),7.06(d,J=38.8Hz,1H),5.02-4.30(m,1H),4.29-3.89(m,6H),3.83-3.70(m,1H),3.53-3.44(m,1H),3.19-2.88(m,3H),2.75-2.61(m,1H),2.36(br s,3H),2.28-2.12(m,1H),1.96-1.91(m,1H),1.72-1.54(m,3H)。



实例6

2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(噁唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈

[0184] 将2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(中间体A,10mg,0.019mmol)和(Z)-2-氟-3-(噁唑-2-基)丙烯酸(中间体F,4mg,0.038mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(0.5mL)中。添加1-甲基咪唑(0.015mL,0.188mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(5.3mg,0.019mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:74%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/26%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈白色固体的2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(噁唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈(2.9mg,0.004mmol,23%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{35}H_{37}ClFN_8O_3$计算的$[M+H]^+$为671.3;实测值为671.2;NMR:如所获得的报告的N.B.谱图;使用水峰压制方法;阻转异构体和酰胺旋转异构体的存在使分析复杂化。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.28(s,1H),7.92(d,J=8.2Hz,1H),7.78-7.71(m,1H),7.63-7.48(m,2H),7.45(s,1H),7.48-7.42(m,1H),7.42-7.28(m,1H),6.67(br d,J=35.1Hz,1H),5.00-4.37(m,1H),4.28-4.11(m,2H),4.09-3.92(m,3H),3.85-3.70(m,1H),3.53-3.43(m,1H),3.15-3.04(m,2H),3.00-2.88(m,1H),2.72-2.55(m,1H),2.44-2.35(m,1H),2.33(br s,3H),2.21-2.11(m,1H),1.96-1.90(m,2H),1.71-1.63(m,2H),1.60-1.52(m,1H)。

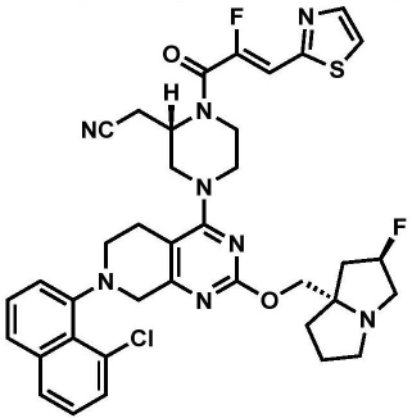


实例7

2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈

[0185] 将2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(中间体B,40mg,0.069mmol)和(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(中间体C,5.8mg,0.035mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(3.5mL)中。添加1-甲基咪唑(0.055mL,0.69mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(10mg,0.035mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌5min。添

加另外部分的(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(5.8mg,0.035mmol)和氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(10mg,0.035mmol),并且将反应混合物搅拌5min。将该过程再重复6次。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:65%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/35%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈白色固体的2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈(8.5mg,0.012mmol,17%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{39}H_{39}ClF_2N_8O_2$计算的$[M+H]^+$为725.3;实测值为725.2;NMR:如所获得的报告的N.B.谱图;使用水峰压制方法;阻转异构体和酰胺旋转异构体的存在使分析复杂化。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.65(br d,J=4.1Hz,1H),7.89(t,J=7.6Hz,1H),7.91(d,J=8.1Hz,1H),7.78(d,J=7.7Hz,1H),7.77-7.70(m,1H),7.47-7.42(m,1H),7.40-7.30(m,1H),7.38(dd,J=7.6,4.1Hz,1H),6.61(d,J=39.2Hz,1H),5.26(d,J=53.7Hz,1H),5.00-4.26(m,1H),4.24-4.11(m,1H),4.11-3.84(m,4H),3.80-3.64(m,1H),3.55-3.36(m,1H),3.20-2.92(m,4H),2.85-2.77(m,1H),2.73-2.64(m,1H),2.14-1.92(m,3H),1.88-1.65(m,3H)。

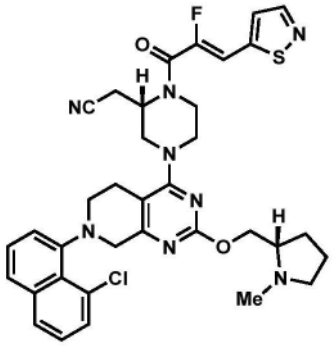


实例8

2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈

[0186] 将2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(中间体B,7mg,0.012mmol)和(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(中间体E,1.1mg,0.006mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(0.6mL)中。添加1-甲基咪唑(0.01mL,0.122mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(1.7mg,0.006mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌5min。添加另外部分的(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(1.1mg,0.006mmol)和氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(1.7mg,0.006mmol),并且将反应混合物搅拌5min。将该过程再重复6次。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:80%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/20%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈白色固体的2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四

氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈(1.4mg,0.002mmol,16%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{37}H_{38}ClF_2N_8O_2S$计算的$[M+H]^+$为731.2;实测值为731.2;NMR:如所获得的报告的N.B.谱图;使用水峰压制方法;阻转异构体和酰胺旋转异构体的存在使分析复杂化。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.04-7.97(m,2H),7.92(d,J=8.2Hz,1H),7.82-7.66(m,1H),7.62-7.48(m,2H),7.48-7.41(m,1H),7.41-7.23(m,1H),7.06(br d,J=38.8Hz,1H),5.26(br d,J=54.1Hz,1H),5.04-4.33(m,1H),4.26-4.11(m,1H),4.10-3.92(m,2H),3.86-3.72(m,1H),3.59-3.31(m,2H),3.22-2.89(m,3H),2.87-2.80(m,1H),2.73-2.63(m,1H),2.15-1.93(m,3H),1.90-1.63(m,3H)。



实例9

2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1-(2-氟-3-(异噻唑-5-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈

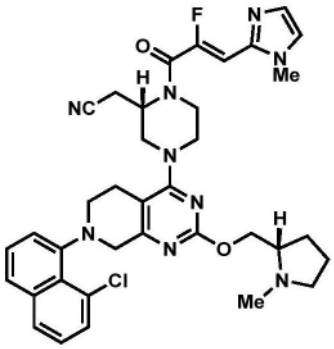
[0187] 将2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(10mg,0.019mmol)和2-氟-3-(异噻唑-5-基)丙烯酸(Z/E异构体的约1.5:1混合物,7mg,0.038mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(1mL)中。添加DIPEA(10μL,0.056mmol),随后添加COMU®((1-氰基-2-乙氧基-2-氧代亚乙基氨基氧基)二甲基氨基-吗啉代-碳鎓六氟磷酸盐)(12mg,0.028mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:80%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/20%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以得到呈白色固体的期望产物(9.1mg,0.013mmol,68%产率,Z/E异构体的约1:1混合物)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{35}H_{37}ClFN_8O_2S$计算的$[M+H]^+$为687.2;实测值为687.2;NMR:如所获得的报告的N.B.谱图;存在两种化合物,(Z)烯烃异构体和(E)烯烃异构体;使用水峰压制方法;阻转异构体和酰胺旋转异构体的存在使分析复杂化。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.67-8.62(m,1H),8.54-8.47(m,1H),7.97-7.90(m,2H),7.79-7.73(m,2H),7.70-7.67(m,1H),7.62-7.28(m,11H),5.05-4.73(m,1H),4.64

-4.52(m,2H),4.51-4.36(m,2H),4.28-4.14(m,3H),4.12-3.91(m,3H),3.87

-3.69(m,4H),3.66-3.34(m,2H),3.23-3.05(m,7H),3.01-2.92(m,4H),2.81

-2.69(m,1H),2.60-2.51(m,2H),2.29-2.13(m,2H),2.11-2.00(m,2H),1.97

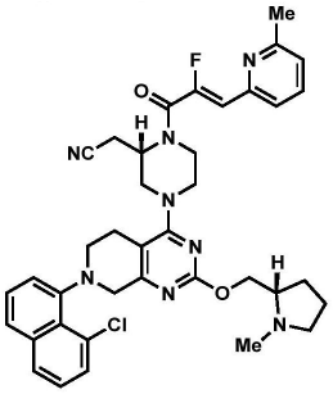
-1.74(m,4H)。



实例10

2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈

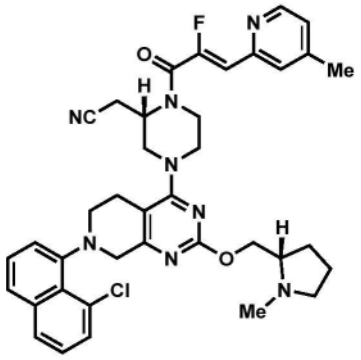
[0188] 将2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(10mg,0.019mmol)和(Z)-2-氟-3-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)丙烯酸(4mg,0.019mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(0.5mL)中。添加1-甲基咪唑(0.015mL,0.188mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(5mg,0.019mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:79%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/21%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以得到呈白色固体的期望产物(2.3mg,0.003mmol,17%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{36}H_{40}ClFN_9O_2$计算的$[M+H]^+$为684.3;实测值为684.3;NMR:如所获得的报告的N.B.谱图;使用水峰压制方法;阻转异构体和酰胺旋转异构体的存在使分析复杂化。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.92(br d,J=8.0Hz,1H),7.78-7.66(m,1H),7.63-7.49(m,2H),7.45(t,J=7.8Hz,1H),7.39-7.30(m,1H),7.28(s,1H),7.07(s,1H),6.64(d,J=35.0Hz,1H),5.00-4.56(m,1H),4.27-4.13(m,2H),4.09-3.92(m,3H),3.85-3.73(m,1H),3.73-3.65(m,3H),3.56-3.36(m,1H),3.16-3.05(m,2H),3.02-2.90(m,2H),2.77-2.63(m,1H),2.39-2.29(m,3H),2.22-2.11(m,1H),1.97-1.91(m,1H),1.70-1.61(m,2H),1.61-1.53(m,1H)。



实例11

2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(6-甲基吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈

[0189] 将2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(10 mg,0.019 mmol)和(Z)-2-氟-3-(6-甲基吡啶-2-基)丙烯酸(5 mg,0.019 mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(0.5 mL)中。添加1-甲基咪唑(0.015 mL,0.188 mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(5 mg,0.019 mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌1 h。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19 mm x 200 mm,5μm颗粒;流速:20 mL/min;柱温:25℃;梯度:68%5:95 MeCN:具有10 mM AA的H_2O/32%95:5 MeCN:具有10 mM AA的H_2O→100%95:5 MeCN:具有10 mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以得到呈白色固体的期望产物(7.4 mg,0.011 mmol,56%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{38}H_{41}ClFN_8O_2$计算的$[M+H]^+$为695.3;实测值为695.0;NMR:如所获得的报告的N.B.谱图;使用水峰压制方法;阻转异构体和酰胺旋转异构体的存在使分析复杂化。^1H NMR(500 MHz,DMSO-d_6)δ7.92(d,J=8.3 Hz,1H),7.80-7.71(m,2H),7.62-7.50(m,3H),7.44(t,J=7.8 Hz,1H),7.38-7.30(m,1H),7.24(d,J=7.6 Hz,1H),6.54(br d,J=39.4 Hz,1H),5.05-4.57(m,1H),4.29-4.11(m,2H),4.10-3.90(m,3H),3.82-3.69(m,1H),3.32-3.25(m,1H),3.18-3.05(m,3H),3.02-2.89(m,2H),2.74-2.63(m,1H),2.49(br s,3H),2.36-2.30(m,3H),2.20-2.10(m,1H),1.95-1.90(m,1H),1.71-1.61(m,2H),1.61-1.52(m,1H)。

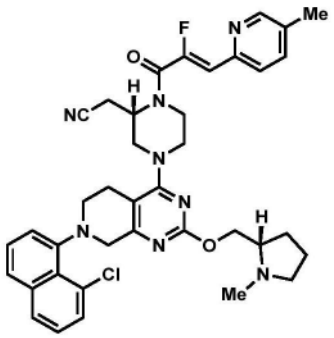


实例12

2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(4-甲基吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈

[0190] 将2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(10 mg,0.019 mmol)和(Z)-2-氟-3-(4-甲基吡啶-2-基)丙烯酸(5mg,0.019mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(0.5mL)中。添加1-甲基咪唑(0.015mL,0.188mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(5mg,0.019mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:69%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/31%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以得到呈白色固体的期望产物(7.7mg,0.011mmol,59%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{38}H_{41}ClFN_8O_2$计算的$[M+H]^+$为695.3;实测值为695.0;NMR:如所获得的报告的N.B.谱图;使用水峰压制方法;阻转异构体和酰胺旋转异构体的存在使分析复杂化。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.49(d,J=5.0Hz,1H),7.92(d,J=8.3Hz,1H),7.79-7.70(m,1H),7.62

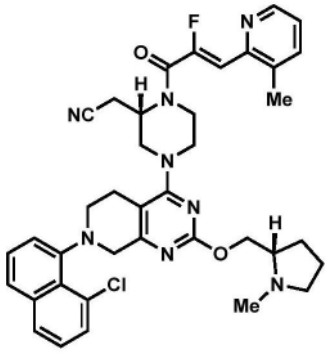
(s,1H),7.60-7.50(m,2H),7.47-7.42(m,1H),7.38-7.30(m,1H),7.22(br d,J＝5.0Hz,1H),6.56(d,J＝40.6Hz,1H),5.00-4.58(m,1H),4.29-4.12(m,2H),4.11-3.92(m,3H),3.83-3.71(m,1H),3.54-3.44(m,1H),3.18-3.02(m,3H),2.98-2.86(m,2H),2.66(s,1H),2.36(s,3H),2.35-2.30(m,3H),2.20-2.11(m,1H),1.96-1.90(m,1H),1.70-1.62(m,2H),1.61-1.52(m,1H)。



实例13

2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(5-甲基吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈

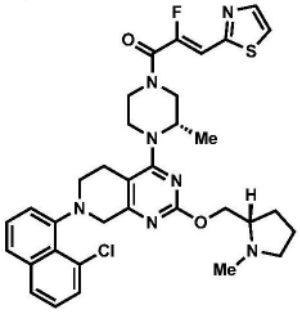
[0191] 将2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(10mg,0.019mmol)和(Z)-2-氟-3-(5-甲基吡啶-2-基)丙烯酸(5mg,0.019mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(0.5mL)中。添加1-甲基咪唑(0.015mL,0.188mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(5mg,0.019mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:72％5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/28％95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100％95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ＝220nm)直接纯化以得到呈白色固体的期望产物(4.3mg,0.006mmol,33％产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{38}H_{41}ClFN_8O_2$计算的$[M+H]^+$为695.3;实测值为695.0;NMR:如所获得的报告的N.B.谱图;阻转异构体和酰胺旋转异构体的存在使分析复杂化。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.46(s,1H),7.89(br d,J＝8.4Hz,1H),7.74-7.66(m,3H),7.57-7.49(m,2H),7.45-7.41(m,1H),7.36-7.29(m,1H),6.56(d,J＝40.2Hz,1H),5.00-4.56(m,1H),4.28-4.13(m,2H),4.12-3.95(m,3H),3.63-3.55(m,2H),3.52-3.43(m,1H),3.34-3.26(m,1H),3.14-3.03(m,3H),3.01-2.86(m,2H),2.72-2.58(m,1H),2.40-2.34(m,3H),2.31(s,3H),2.29-2.21(m,1H),2.00-1.90(m,1H),1.72-1.62(m,2H),1.62-1.51(m,1H)。



实例14

2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(3-甲基吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈

[0192] 将2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(10mg,0.019mmol)和(Z)-2-氟-3-(3-甲基吡啶-2-基)丙烯酸(5mg,0.019mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(0.5mL)中。添加1-甲基咪唑(0.015mL,0.188mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(5mg,0.019mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:72%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/28%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以得到呈白色固体的期望产物(4.4mg,0.006mmol,34%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{38}H_{41}ClFN_8O_2$计算的$[M+H]^+$为695.3;实测值为695.0;NMR:如所获得的报告的N.B.谱图;阻转异构体和酰胺旋转异构体的存在使分析复杂化。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.44(br d,J=4.5Hz,1H),7.89(d,J=8.3Hz,1H),7.74-7.70(m,1H),7.67(d,J=7.5Hz,1H),7.58-7.49(m,2H),7.46-7.40(m,1H),7.36-7.30(m,1H),7.27(dd,J=7.5,4.5Hz,1H),6.70(d,J=36.3Hz,1H),4.98-4.60(m,1H),4.29-4.21(m,1H),4.20-4.03(m,3H),4.01-3.90(m,1H),3.82-3.74(m,1H),3.58-3.46(m,1H),3.37-3.30(m,1H),3.14-3.04(m,3H),3.03-2.88(m,2H),2.74-2.63(m,1H),2.41-2.34(m,3H),2.31(s,3H),2.30-2.25(m,1H),1.99-1.90(m,1H),1.74-1.63(m,2H),1.62-1.51(m,1H)。

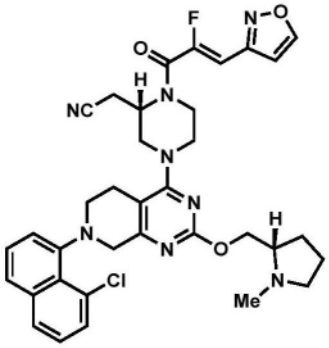


实例15

(Z)-1-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮

[0193] 将7-(8-氯萘-1-基)-4-((S)-2-甲基哌嗪-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶(3mg,0.006mmol)和(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(3mg,0.018mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(0.3mL)中。添加1-甲基咪唑(0.003mL,0.035mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(5mg,0.018mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:69%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/31%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以得到呈白色固体的期望产物(0.6mg,0.9μmol,15%产率)。LC/MS(ESI)

m/z:针对$C_{34}H_{38}ClFN_7O_2S$计算的$[M+H]^+$为662.2;实测值为662.2。

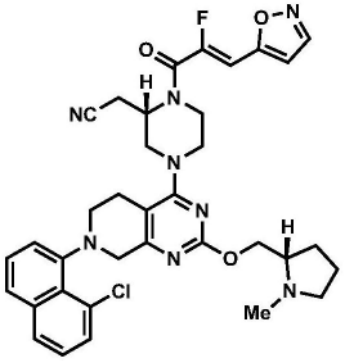


实例16

2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(异噁唑-3-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈

[0194] 将2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(10mg,0.019mmol)和呈Na盐的(Z)-2-氟-3-(异噁唑-3-基)丙烯酸(7mg,0.038mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(1.0mL)中。添加DIPEA(10μL,0.056mmol),随后添加COMU®((1-氰基-2-乙氧基-2-氧代亚乙基氨基氧基)二甲基氨基-吗啉代-碳鎓六氟磷酸盐)(12mg,0.028mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将溶液通过HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:87%5:95MeCN:具有0.1%TFA的H_2O/13%95:5MeCN:具有0.1% TFA的H_2O→100%95:5MeCN:具有0.1% TFA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以得到呈双TFA盐的期望产物(8.7mg,0.010mmol,25%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{35}H_{37}ClFN_8O_3$计算的$[M+H]^+$为671.3;实测值为671.2;NMR:如所获得的报告的谱图;使用水峰压制方法;阻转异构体和酰胺旋转异构体的存在使分析复杂化。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.13-8.91(m,1H),7.93(d,J=8.3Hz,1H),7.84-7.67(m,1H),7.65-7.49(m,2H),7.49-7.42(m,1H),7.42-7.32(m,1H),6.91

-6.87(m,1H),6.77(d,J=37.4Hz,1H),5.07-4.82(m,1H),4.65-4.51(m,1H),4.47-4.38(m,1H),4.24-4.15(m,2H),4.11-3.99(m,2H),3.88-3.71(m,3H),3.70-3.45(m,2H),3.41-3.27(m,1H),3.26-3.09(m,1H),2.98-2.87(m,1H),2.81-2.69(m,1H),2.62-2.52(m,1H),2.30-2.17(m,1H),2.11-2.01(m,1H),1.94-1.79(m,2H)。

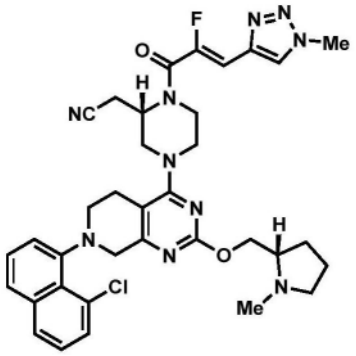


实例17

2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-

四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(异噁唑-5-基)哌嗪-2-基)乙腈

[0195] 将2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(10mg,0.019mmol)和呈Na盐的(Z)-2-氟-3-(异噁唑-5-基)丙烯酸(7mg,0.038mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(1.0mL)中。添加DIPEA(10μL,0.056mmol),随后添加COMU®((1-氰基-2-乙氧基-2-氧代亚乙基氨基氧基)二甲基氨基-吗啉代-碳鎓六氟磷酸盐)(12mg,0.028mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将溶液通过HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:87%5:95MeCN:具有0.1%TFA的H_2O/13%95:5MeCN:具有0.1% TFA的H_2O→100%95:5MeCN:具有0.1% TFA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以得到呈双TFA盐的期望产物(4.4mg,0.005mmol,12%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{35}H_{37}ClFN_8O_3$计算的$[M+H]^+$为671.3;实测值为671.2;NMR:如所获得的报告的谱图;使用水峰压制方法;阻转异构体和酰胺旋转异构体的存在使分析复杂化。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.71(s,1H),7.93(d,J=8.2Hz,1H),7.78-7.73(m,1H),7.65-7.51(m,3H),7.50-7.43(m,1H),7.40-7.31(m,1H),6.94(d,J=36.6Hz,1H),6.84(s,1H),5.01-4.68(m,1H),4.62-4.54(m,1H),4.51-4.41(m,1H),4.28-4.13(m,1H),4.12-3.98(m,1H),3.84-3.71(m,1H),3.56-3.45(m,1H),3.40-3.32(m,1H),3.22-3.05(m,4H),2.95-2.88(m,3H),2.80-2.70(m,1H),2.60-2.54(m,1H),2.29-2.18(m,1H),2.13-2.00(m,1H),1.97-1.79(m,2H)。



实例18

2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)哌嗪-2-基)乙腈

[0196] 将2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(11mg,0.021mmol)和(Z)-2-氟-3-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙烯酸(10.6mg,0.062mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(1.0mL)中。添加DIPEA(14μL,0.083mmol),随后添加COMU®((1-氰基-2-乙氧基-2-氧代亚乙基氨基氧基)二甲基氨基-吗啉代-碳鎓六氟磷酸盐)(27mg,0.062mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将溶液通过HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:85%5:95MeCN:具有0.1%TFA的H_2O/15%95:5MeCN:具有0.1%TFA的H_2O→100%95:5MeCN:具有0.1% TFA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以得到呈双TFA盐的期望产物(6.6mg,0.007mmol,12%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{35}H_{39}ClFN_{10}O_2$计算的$[M+H]^+$为685.3;实测值为685.0;NMR:如所获得的报告的谱图;使用水峰压制方法;阻转异构体和

酰胺旋转异构体的存在使分析复杂化。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.42(s,1H),7.93(d,J＝8.1Hz,1H),7.79-7.72(m,1H),7.61-7.50(m,2H),7.45(t,J＝7.8Hz,1H),7.39-7.31(m,1H),6.78(d,J＝38.6Hz,1H),4.99-4.69(m,1H),4.62-4.51(m,1H),4.49-4.39(m,1H),4.28-4.14(m,1H),4.13-4.09(m,3H),4.08-3.97(m,1H),3.85-3.72(m,1H),3.62-3.55(m,1H),3.24-3.07(m,4H),2.99-2.90(m,3H),2.81-2.69(m,1H),2.61-2.51(m,1H),2.29-2.19(m,1H),2.09-2.00(m,1H),1.95-1.79(m,2H)。

生物活性

$KRAS^{G12C}$ RAF破坏测定

[0197] 这是测量化合物针对KRAS-G12C$^{(ON)}$(即,KRAS G12C的活性形式)的活性的功能性测定。在测定缓冲液(50mM Tris pH 7.5,100mM NaCl,1mM $MgCl_2$,1mM DTT,100ug/ml BSA)中在室温下用化合物处理重组GMPPNP负载的KRAS G12C(5nM)持续20分钟。添加重组GST-RAF1 RBD(9nM),并且将反应混合物温育20分钟。添加SA-Tb(0.25nM),并且将反应混合物温育3小时。测量HTRF信号(PerkinElmer Envision),计算信号比(λ_{em} 520/λ_{em} 495),并且由剂量-响应曲线计算IC_{50}值。

[0198] 本文所描述的化合物的IC_{50}值示出于表1中。

表1

实例编号	*KRASG12C RAF* 破坏测定 (IC_{50})
1	142 nM
2	40261 nM
3	329 nM
4	103 nM
5	58 nM
6	89 nM
7	74 nM
8	55 nM
9	57000 nM
10	24000 nM
11	144 nM
12	129 nM
13	192 nM
14	778 nM
15	7500 nM
16	63700 nM
17	10500 nM
18	92600 nM

[0199] 应理解,具体实施方式部分而不是发明内容和摘要部分旨在用于解释权利要求。发明内容和摘要部分可以如发明人(们)所设想到的阐述本披露的一个或多个但不是所有示例性方面,并且因此,不旨在以任何方式限制本披露和所附权利要求。

[0200] 以上借助说明指定功能的实现及其关系的功能构建单元描述了本披露。为了便于描述,本文中任意定义了这些功能构建单元的边界。只要适当地执行指定的功能及其关系,就可以定义替代性边界。

[0201] 本文所引用的所有参考文献均通过引用以其全文并入本文。

[0202] 具体方面的前述描述将充分揭示本披露的一般性质,使得其他人可以通过应用本领域的技术内的知识容易地修改和/或适应于多种应用此类具体方面,而无需过多的实验,而不偏离本披露的一般构思。因此,基于本文所呈现的教导和指导,此类适应和修改旨在处于所披露的方面的等同物的含义和范围内。应理解,本文的措辞或术语是出于描述而非限制的目的,使得本说明书的术语或措辞应由技术人员根据教导和指导来解释。

[0203] 本披露的宽度和范围不应当受任何上述示例性方面的限制,而应当仅根据以下权利要求及其等同物来限定。